Aus der Abteilung für Kinderchirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Flach
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

# ZUSAMMENHANG ZWISCHEN UROLITHIASIS UND PROTEUSINFEKTION DES UROGENITALTRAKTS BEI KINDERN

Inaugural_Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
CAROLA DORGERLOH geb. THIEL
aus Görlitz

1984

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Abteilung für Kinderchirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Flach
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

# ZUSAMMENHANG ZWISCHEN UROLITHIASIS UND PROTEUSINFEKTION DES UROGENITALTRAKTS BEI KINDERN

Inaugural_Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
CAROLA DORGERLOH geb. THIEL
aus Görlitz

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Flach
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Harzmann

*Meiner Familie, meinen Freunden und*

*Lehrern in Ost und West gewidmet*

# I N H A L T S V E R Z E I C H N I S


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1. | EINLEITUNG | 1 |
| 1.1. | Allgemeine Betrachtungen zur Urolithiasis bei Kindern | 1 |
| 1.2. | Medizinisch-bakteriologisches Profil der Proteusgruppe | 2 |
| 1.2.1. | Klassifizierung und Vorkommen | 2 |
| 1.2.2. | Probleme bei der Differenzierung | 3 |
| 1.2.3. | Auffällige biochemische Eigenschaften | 4 |
| 1.2.4. | Pathogenität für den Menschen | 7 |
| 1.3. | Die mögliche Bedeutung von Proteusinfektionen des Urogenitaltrakts bei der Entstehung von Harnsteinen | 9 |
| 1.3.1. | Experimentelle Untersuchungen | 9 |
| 1.3.2. | Klinische Beobachtungen | 12 |
| 1.3.3. | Die Rolle der Urease bei der Steinbildung | 13 |
| 2. | KRANKENGUT und ARBEITSMETHODEN | 15 |
| 2.1. | Auswertungszeitraum und Anzahl der behandelten Kinder | 15 |
| 2.2. | Auswertungsmodus | 15 |
| 3. | ERGEBNISSE | 16 |
| 3.1. | Altersgruppen- und Geschlechterverteilung | 16 |
| 3.2. | Nationalität der behandelten Kinder | 17 |
| 3.3. | Erste Symptome der Erkrankung | 18 |
| 3.4. | Kausalgenetische Erkrankungen | 18 |
| 3.4.1. | Prärenale Ursachen | 18 |
| 3.4.2. | Renale Ursachen | 22 |
| 3.4.3. | Postrenale Ursachen | 22 |
| 3.4.3.1. | Urodynamische Faktoren | 22 |
| 3.4.3.2. | Infektionen | 23 |
| 3.5. | Lokalisationen der Harnsteine | 27 |
| 3.6. | Harnsteinanalysen | 27 |
| 3.7. | Familienanamnesen | 28 |

| | | Seite |
|---|---|---|
| 3.8. | Therapie | 29 |
| 3.9. | Rezidive | 32 |
| 4. | DISKUSSION | 33 |
| 4.1. | Altersgruppen- und Geschlechterverteilung | 33 |
| 4.2. | Nationalität der behandelten Kinder | 34 |
| 4.3. | Erste Symptome der Erkrankung | 35 |
| 4.4. | Kausalgenetische Erkrankungen | 35 |
| 4.4.1. | Prärenale Ursachen | 35 |
| 4.4.2. | Renale Ursachen | 38 |
| 4.4.3. | Postrenale Ursachen | 38 |
| 4.4.3.1. | Urodynamische Faktoren | 38 |
| 4.4.3.2. | Infektionen | 39 |
| 4.5. | Lokalisationen der Harnsteine | 42 |
| 4.6. | Harnsteinanalysen | 43 |
| 4.7. | Familienanamnesen | 43 |
| 4.8. | Therapie | 44 |
| 4.9. | Rezidive | 45 |
| 5. | ZUSAMMENFASSUNG | 46 |
| 6. | LITERATURVERZEICHNIS | 48 |

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Allgemeine Betrachtungen zur Urolithiasis bei Kindern

Die Urolithiasis wurde in den letzten Jahren zum Thema für viele klinische und experimentelle Arbeiten. Vielfältige Ergebnisse vertieften den Wissensstand über die Äthiologie, Pathogenese und Therapie des Harnsteinleidens. Von großem Interesse ist dabei das Wissen um die Entstehungsmechanismen von Steinen bei Kindern, da sich daraus besondere praktische Konsequenzen für die Diagnostik, Prophylaxe, Therapie, Metaphylaxe und vor allem für die Prognose in diesem Patientenkreis ergeben.
Über die Entstehungsmechanismen von Steinen gibt es vielfältige Hypothesen (Will, 1979; Hallson & Rose, 1979), jedoch ist es ausgesprochen schwierig, die Kausalgenese beim einzelnen kindlichen Patienten zu finden.
Das Krankheitsgeschehen ist in seiner Ursächlichkeit meist so vielschichtig, daß sich daraus die notwendige Konsequenz einer interdisziplinären Bearbeitung ergibt. Es müssen Erkenntnisse aus der Physik, der Geochemie, der Photochemie, des Infektionsgeschehens und der Biomineralisation mit denen der Kliniker in einen medizinisch-biologischen Einklang gebracht werden.
Es gibt zur Früherkennung von Steinen noch keine spezifischen Screeningmethoden und oft sind die konventionellen diagnostischen Möglichkeiten unzureichend und kaum aussagekräftig.
Eine der auffälligen, aber bislang weniger beachteten, Erscheinungen im Zusammenhang mit der Urolithiasis ist das gehäufte Vorkommen von Proteusinfektionen im Harntrakt von Kindern.
Die vorliegende Arbeit hat sich deshalb die Aufgabe gestellt, Proteusinfektionen des Urogenitaltrakts als eine der möglichen Ursachen einer Urolithiasis bei Kindern herauszuarbeiten.

## 1.2. Medizinisch-bakteriologisches Profil der Proteusgruppe

### 1.2.1. Klassifizierung und Vorkommen

Die Proteusgruppe ist eine typische Gruppe von Darmbakterien, die sich im allgemeinen durch geringe Invasivität auszeichnet. Systematisch zählen sie nach Linzenmeier et al. (1973) zur Ordnung der Eubacteriales, der Familie der Enterobacteriaceae bzw. zum Stamm der Proteae. Die Proteae vereinigen mehrere nahe verwandte Gattungen in sich, eine davon ist Proteus, andere sind Providencia sowie Edwardsiella. Tab. 1 beschreibt einzelne Arten der Gattung Proteus nach ihren Synonyma, ihrer Erstbeschreibung sowie ihren wichtigsten Eigenschaften. Erwähnenswert ist an dieser Stelle noch, daß Proteus inconstans ORNSTEIN, 1921, heute nicht mehr unter die Gattung Proteus fällt, sondern ein Synonym für die Gattung Providencia darstellt, die oft

Tab. 1: Synonyma, Erstbeschreibung und allgemeine Eigenschaften von Proteusarten der Gattung Proteus (Proteusgruppe) nach Linzenmeier et al. (1973).

| Arten | Proteus vulgaris | Proteus mirabilis | Proteus morganii | Proteus rettgeri |
|---|---|---|---|---|
| Synonyma | Proteus hauseri<br>Bacillus proteus | | Morganella morganii | Morganella rettgeri<br>Rettgerella rettgeri |
| Erstbeschreibung | HAUSER, 1885 | | MORGAN, 1906 | (RETTGER) HADLEY et al., 1918 |
| allgemeine Eigenschaften | stark beweglich, "schwärmend" | | beweglich, meist nicht "schwärmend" | |
| | unbewegliche Varianten (z.B. P.OX 19) beschrieben | | | |

auch in Providencia stuartii und Providencia alcalifaciens unterteilt wird (Knothe, 1982).
Alle vier in Tab. 1 beschriebenen Arten sind gramnegative und aerobe Stäbchen, die ubiquitär als Fäulniskeime vorkommen und ebenso im Intestinaltrakt des Menschen vorhanden sind. Proteus mirabilis wird dabei als die in Europa häufigste Proteusart beschrieben (Haenel & Dawidowski, 1961; Linzenmeier et al., 1973).

### 1.2.2. Probleme bei der Differenzierung

Während über die zwei stark schwärmenden Arten, Proteus vulgaris und Proteus mirabilis, schon wegen ihres auffälligen Wachstums bereits im letzten Jahrhundert viele Beobachtungen gemacht wurden (Hauser, 1885), ist differentialdiagnostisch über Proteus morganii und Proteus rettgeri noch sehr wenig bekannt. Der Grund dürfte darin zu finden sein, daß zu ihrer Differenzierung einige biochemische Tests notwendig werden, die noch nicht überall Laborstandard sind. Demzufolge werden diese Bakterienarten auch heute noch häufig zur großen und inhomogenen Gruppe der sog. "coliformen Bakterien" (auch: "Bacillus paracoli" oder "Bacillus coli imperfectum") undifferenziert zugeordnet. Dieser Umstand wirkt sich beim Versuch einer statistischen Auswertung von Krankengut älteren Datums oft ungünstig aus. So ist es häufig schwierig, die vielfach beobachtete zahlenmäßige Zunahme von Proteusarten im pathologischen Material (vgl. auch Tab. 2), wie sie beispielsweise auch bei Pseudomonas pyocyanea nach der Einführung der Antibiotikatherapie verfolgt werden konnte, richtig zu interpretieren. Liegt die Erklärung für diesen Trend in den sich ständig verbessernden differentialdiagnostischen Möglichkeiten oder liegt es am teilweise beachtlichen Resistenzgrad von Vertretern der Proteusgruppe gegenüber Chemotherapeutika? In diesem Zusammenhang stellen vor allem Proteus rettgeri und die Gattung Providencia, die von manchen Autoren auch heute noch zur sog. Proteusgruppe

Tab. 2: Prozentualer Gehalt an Erregern der Proteusgruppe im normalen Stuhl gesunder Erwachsener.

| Autoren | Gehalt in % |
|---|---|
| Bengtson, 1919 | 6-8 |
| Hynes, 1941 | 26-36 |
| Rustigian & Stuart, 1943 | 26-40 |
| Neter, 1945 | 26-40 |
| Haenel & Dawidowski, 1961 | 97 |
| Knothe, 1982 | 5-50 |

mitgezählt wird, wegen ihres hohen Resistenzgrades, auch gegen Desinfektionsmittel, ein ernstes therapeutisches Problem dar (Omland, 1960). Tab. 2 faßt die Ergebnisse verschiedener Autoren über das Vorkommen von Erregern der Proteusgruppe im normalen Stuhl gesunder Erwachsener zusammen. Ein Hauptgrund für die stark schwankenden Werte (5-97%) dürften die unterschiedlichen zur Anwendung gekommenen Isoliertechniken sein.

### 1.2.3. Auffällige biochemische Eigenschaften

Zur Identifizierung der Proteusarten untereinander sowie zu ihrer Abgrenzung gegen die übrigen Darmbakterien benutzt man üblicherweise die Methoden nach Kaufmann (1954), Edwards & Ewing (1957) sowie die vom Enterobacteriaceae-Subcommittee (Report of Enterobact. Subcomm., 1958) empfohlenen Tests. Zur Ausführung dieser Untersuchungen befinden sich heute auch moderne Diagnosesets im Handel.
Danach zeichnen sich die einzelnen Proteusarten durch die in Tab. 3 zusammengefaßten biochemischen Eigenschaften aus.
Neben der Verstoffwechselung bestimmter Substrate sind auch die für einzelne Proteusarten spezifischen Stoffwechselprodukte heute differentialdiagnostisch von Bedeutung,

Tab. 3: Biochemische Eigenschaften einzelner Proteusarten.

| Substrat | Proteus vulgaris | Proteus mirabilis | Proteus morganii | Proteus rettgeri | Providencia spec. |
|---|---|---|---|---|---|
| Harnstoff | ++ | ++ | + | + | - |
| Phenylalanin | + | + | + | + | + |
| Indol | + | - | + | + | + |
| Glucose | ⊛ | ⊛ | ⊛ | + | + |
| Ammoniakcitrat | v | v | - | + | v |
| Mannit | - | - | - | + | - |
| Maltose | + | - | - | - | - |
| Lactose | - | - | - | - | - |
| Ornithin | - | + | + | - | - |
| Gelatineverflüssigung | + | + | - | - | - |
| $H_2S$ | + | + | v | - | - |
| Oxydase | - | - | - | - | - |

Erklärungen: ++ stark positiv
+ positiv
- negativ
v Ergebnisse variabel
⊛ positiv mit Gasbildung

nachdem ihre gas-flüssigkeitschromatographische Analyse gelungen ist (Salveson & Bergan, 1981). Danach unterscheiden sich die einzelnen Arten durch bestimmte Stoffwechselprodukte wie Propanol, Propionsäure, Oxalacetat, und andere. Ob jedoch diese Differenzen im Stoffwechsel der Proteusgruppe eine Funktion bei der unterschiedlichen Pathogenität der einzelnen Proteusarten haben, ist bis heute ungeklärt.

Im Hinblick auf pathophysikalische Mechanismen kommt der Ureaseaktivität (vgl. 1.3.3.) der Proteusgruppe eine besondere Bedeutung zu (Griffith et al., 1976). Beachtenswert erscheint dabei der Umstand, daß sich die Ureasen der

einzelnen Proteusarten, insbesondere von Proteus morganii, biochemisch stark unterscheiden und somit auch unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber Ureasehemmstoffen zeigen (Rosenstein et al., 1981). Das wiederum beeinflußte bislang nachteilig den Versuch, Harnsteinbildung durch Ureasehemmstoffe präventiv zu verhindern (Griffith & Musher, 1973).

Immunologisch ist heute eine Unterscheidung der Proteusarten durch zahlreiche Serotypen möglich (Knothe, 1982). Leider sind die Ergebnisse bisher klinisch noch ohne Bedeutung geblieben. Das Auftreten spezifischer Antikörper gegen Proteuserreger ist aber als ein weiteres Indiz für ihre pathogenetische Rolle beim Vorkommen im Harntrakt zu werten (vgl. auch 1.2.4.)(Carter & Ehrenkranz, 1966). Bisher konnten jedoch keinerlei Defekte in der spezifischen Abwehr von Patienten mit Harnwegsinfektionen nachgewiesen werden (Hand et al., 1970). Im Gegensatz zur spezifischen Abwehr scheinen die unspezifischen immunologischen Reaktionen bei Patienten mit Harnwegsinfektionen nicht selten beeinträchtigt zu sein (Miller & North, 1974). Insgesamt ist jedoch das Wissen um die immunologische Lage bei Kindern mit Harnwegsinfekten noch zu lückenhaft, um daraus aussagekräftige Erkenntnisse ableiten zu können.

Beachtenswert als ein weiteres biochemisches Merkmal scheint auch die bei der Proteusgruppe stark ausgeprägte

Tab. 4: Beziehungen zwischen Epithelzellenadhäsion in vitro und bakterieller Infektiosität in vivo bei Proteus mirabilis.

| Organismus | Bakterielle Variante | relative Adhäsion in vitro | relative Infektiosität in vivo | Literatur |
|---|---|---|---|---|
| Proteus mirabilis | fimbrienhaltig | gut | hoch | Silverblatt, 1974 |
| | ohne Fimbrien | schlecht | niedrig | Silverblatt & Ofek, 1978 |

Fähigkeit, an Epithelzellen via sog. Fimbrien zu adhärieren. Eine besondere Häufigkeit solcher adhäsiver Elemente (Fimbrienstrukturen) bei frischen Bakterienisolaten (bis zu 100%) im Falle von Proteusinfektionen der Harnwege, verglichen mit anderen gramnegativen Bakterien, konnte Brinton (1967) feststellen. Tab. 4 zeigt die Beziehung zwischen der Epithelzellenadhäsion in vitro und der bakteriellen Infektiosität in vivo bei Proteus mirabilis. Silverblatt (1974) konnte deutlich zeigen, daß die Typ 4-Fimbrien im Falle einer Infektion mit Proteus mirabilis eine Pyelonephritis verursachen.

### 1.2.4. Pathogenität für den Menschen

Uneinheitlich stellen sich die Meinungen verschiedener Autoren über die Bedeutung der Proteusgruppe im Zusammenhang mit menschlichen Erkrankungen dar. So wird häufig als Hauptargument gegen ihre Pathogenität für den Menschen ihre weite Verbreitung in der Natur, vor allem an faulendem Eiweißmaterial, insbesondere aber auch ihr häufiges Vorkommen im Darminhalt (vgl. auch Tab. 2) herangezogen. Haenel & Dawidowski (1961) isolierten aus 97% aller untersuchten Stuhlproben gesunder Erwachsener Proteus spec. Hauptargument für ihre Pathogenität beim Menschen ist dagegen meist die unterschiedliche Häufigkeit von Proteusarten im Darminhalt von klinisch Kranken im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Tomaschoff (1969) untersuchte eine große Zahl (n=2584) von Stuhlproben Erwachsener und fand bei 38% der Untersuchten mit klinischer Diagnose (Gastroenteritis) Proteusstämme. Dagegen wies die Autorin bei den Untersuchten ohne klinische Symptome (Präventivuntersuchungen von klinisch gesunden Angestellten der Lebensmittelindustrie) nur in 8% der Fälle Proteusstämme nach. In diesen Untersuchungen bestätigte sich auch die schon früher von anderen Autoren gemachte Beobachtung, daß Proteus mirabilis die am häufigsten identifizierte Proteus-

art (88% der Fälle) ist. Auch gelang es Tomaschoff (1969) gut, die besondere pathogene Bedeutung von Proteus mirabilis im Vergleich zu anderen Proteusarten herauszuarbeiten. Unter Einbeziehung der klinischen Diagnose lag das relative Verhältnis Patient : präventiv untersuchte Personen für Proteus mirabilis bei 2,26:1 (Vergleich dazu: Proteus vulgaris 0,76:1).
Ähnliche Erfahrungen zur unterschiedlichen Pathogenität der einzelnen Proteusarten sammelten auch andere Autoren. Lányi (1956) sowie Tomasoffová (1959) beschrieben, daß bei Säuglingsdyspepsien bestimmte serologische Typen der Proteusgruppe gehäuft auftraten.
Richtig scheint der von den Autoren mehrheitlich gezogene Schluß, daß Proteusarten einen Bestandteil der normalen gesunden Darmflora bilden und daß unterschiedliche Ergebnisse beim Vergleich Kranker und Gesunder sowohl auf qualitative als auch auf quantitative Unterschiede zurückzuführen sind. Eine besondere Bedeutung erlangt in diesem Zusammenhang sicher der darmlumenwirksame Selektionsdruck antibakterieller Wirkstoffe. Die daraus resultierende biotische Enthemmung breitresistenter Proteusarten kann wohl als die Ursache für eine Dysbiose einzelner Darmabschnitte angesehen werden (Moorhouse & Farrell, 1973). Überleitend dürfte es dadurch auch zu einer Beeinflussung der Genital-, Vaginal- und Periurethralflora von mit antibakteriellen Wirkstoffen behandelten Patienten kommen. Die Fallstudien von Story (1954) erwägen eine solche Möglichkeit der Autoinfektion der Harnwege aus dem Darm.

Bei einigen Erkrankungen werden Proteusstämme bisher bewiesenermaßen als primäre oder sekundäre Urheber angesehen:

- als Erreger von epidemisch auftretenden Säuglingsdyspepsien in Kindergemeinschaftseinrichtungen (Briedigkeit & Wilke, 1962; Kanareikina et al., 1981);
- als Erreger anderer Gastroenteritiden bei Erwachsenen (Stenzel, 1961) und Kindern (Jawetz et al., 1973);

- als Erreger alimentärer Intoxikationen Erwachsener (Moser, 1953);
- als Erreger von sekundären Wundinfektionen, sekundären Meningitiden und Hirnabszessen (Suie et al., 1959; Didier & Malagies, 1963);
- als Erreger der Neugeborenen-Encephalitis oder Meningoencephalitis meist im Verlauf einer Nabelsepsis (Vortel, 1960);
- als Erreger einer Allgemeinsepsis meist im Verlauf von Harnwegsinfekten (Murphy & McDonald, 1961);
- als Erreger von Harnwegsinfektionen (Hanson et al., 1958), wobei ein gehäuftes Vorkommen bei Harnstauungen, Prostatahypertrophie, Querschnittslähmung, aber auch Konkrementbildung beobachtet werden konnte (Scholten & Bakker, 1967).

## 1.3. Die mögliche Bedeutung von Proteusinfektionen des Urogenitaltrakts bei der Entstehung von Harnsteinen

### 1.3.1. Experimentelle Untersuchungen

Aus Tierexperimenten ist bekannt, daß nach gesetzten Infektionen mit grampositiven und gramnegativen Bakterien oft Sekundärinfektionen mit Proteus spec. auftreten (Goeth, 1974). Diese Primärinfektionen scheinen über entzündliche Veränderungen "Wegbereiter" für die Adhäsion und das Aszendieren von harnstoffspaltenden Erregern der Proteusgruppe zu sein. Als Wegbereiter werden verschiedene exogene Faktoren wie Zuckeruntereinheiten, proteolytische Enzyme, Neuraminidase oder bakterielle Toxine der primären Infektionskeime diskutiert (Beachey, 1980).
Studiert werden in diesem Zusammenhang die verschiedensten Infektionswege, d.h. der hämatogene, nach i.v. Infektion sowie der aszendierende, durch intravesikale Infektion (Goeth, 1974). Corriere und Mitarb. (1968) haben den intra-

kanalikulären aszendierenden Infektionsweg experimentell mit markierten kolloidalen Schwefelpartikeln bakterienanalog demonstrieren können. Ähnliche Beobachtungen machten Dierauf und Mitarb. (1974), die einen lymphogenen Ausbreitungsweg aus der Scheide in den Harntrakt nachweisen konnten.
Schon Keyser (1945) beobachtete bei solchen Versuchen im Tierexperiment die Konkrementbildung, nachdem er Nierenpapillen traumatisierte und mit Proteuserregern infizierte. Frang und Mitarb. (1978) wiesen in einem in vitro-Experiment nach, daß eine solche kristallbildende Wirkung von Proteuserregern pH-abhängig ist und durch Harnansäuerung unterdrückt werden kann.
Goeth und Mitarb. (1977) veröffentlichten Beobachtungen an Ratten und Mäusen, die mit verschiedenen gramnegativen Bakterien und Hefen infiziert wurden. Nur im Fall von Proteus mirabilis konnte eine signifikant hohe Urolithiasisquote (78%) beobachtet werden. Dabei fand man unterschiedliche Harnsteingrößen, die Steinanalysen ergaben jedoch ausschließlich Phosphatsteine (Goeth, 1974).
Gegenstand weiterer Untersuchungen zur Pathogenese von Harnwegsinfekten und Urolithiasis waren bei Goeth und Mitarb. (1977) die Enzymaktivitäten von Proteusbakterien und Ureaplasmen. Dabei prüften sie insbesondere die Desoxyribonuklease, die Hyaluronidase, die Neuraminidase, die Phosphatase und die Urease im Vergleich zur Virulenz und Steinbildung. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tab. 5 zusammengefaßt. Auffällig darin sind die Zusammenhänge zwischen Ureaseaktivität, Urolithiasis und Virulenz der untersuchten Bakterien. Die Autoren bringen die hohe Pathogenität von Proteus mirabilis mit der auffallend hohen Ureaseaktivität dieses Erregers in Zusammenhang. Weiterhin wird diskutiert, daß bei Providencia alcalifaciens und Proteus morganii sowie Proteus mirabilis die Phosphatase und bei Proteus mirabilis und Proteus vulgaris die Hyaluronidase das Krankheitsgeschehen verstärken können.

Tab. 5: Zusammenhänge zwischen Enzymaktivitäten, Urolithiasis und Virulenz verschiedener Proteusarten an Ratten nach intravesikaler Infektion (nach Goeth et al., 1977).

| Proteusart | DN | Hy | Ne | Ph | Ur | Ul | V |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Proteus mirabilis Hbg. | - | + | - | + | +++ | +++ | +++ |
| Proteus morganii ATCC 25830 | - | - | - | ++ | + | nd | nd |
| Proteus rettgeri BC 1 | - | - | - | - | +++ | ++ | ++ |
| Proteus vulgaris | - | nd | - | - | ++ | + | + |
| Providencia alcalifaciens ATCC 9886 | - | - | + | + | - | - | (+) |

Erklärungen: DN Desoxyribonuklease
Hy Hyaluronidase
Ne Neuraminidase
Ph Phosphatase
Ur Urease
Ul Urolithiasis
V Virulenz
nd nicht bestimmt
+ positiv
- negativ

Interessant sind auch die von Goeth und Mitarb. (1977) intravesikal gesetzten Infektionen mit Ureaplasma urealyticum. Auch diese Organismen sind Harnstoffspalter und produzieren Ammoniak. Der Verdacht, daß diese Erregerklasse eine maßgebliche Rolle zumindest als Wegbereiter für Sekundärinfektionen spielt, drängt sich durch die experimentellen Befunde auf und sollte der Gattung Ureaplasma eine größere klinische Bedeutung einräumen.
Goeth und Mitarb. (1976) isolierten aus dem Harn von Patienten mit rezidivierenden Urethritiden Ureaplasma urealyticum und untersuchten diesen Erreger experimentell an Ratten und Mäusen. Als verantwortliche Pathogenitätsfaktoren sehen die Autoren die Urease und die Neuraminidase dieses Keims an. Die Neuraminidase kann bewirken, daß von den sialinhaltigen Mucinen, welche dem Schutz der Schleimhäute in den Harnwegen dienen, die Neuraminsäure abgespalten wird. Durch eine solche Abspaltung verlieren die Mucine ihre elektrische Ladung und demzufolge ihre hohe Viskosität. Die Folge davon dürfte sein, daß die Schleimhaut einen verminderten Schutz gegen mechanische, chemische und

mikrobiell-enzymatische Einflüsse aufweist und damit auch die Infektanfälligkeit steigt. Somit erscheint Ureaplasma urealyticum als idealer Wegbereiter für bakterielle Infektionen. Darüber hinaus kann das von den Ureaplasmen selbst gebildete Ammoniak zusätzlich die Schleimhäute reizen, den Harn alkalisieren und erste Kristallisationskeime zur Harnsteinbildung ausfällen. Da Ureaplasma auch zu einer erheblichen Persistenz im Urogenitaltrakt neigt (Goeth et al., 1977), hält es laufend einen Reizzustand aufrecht und fördert so auch das Aszendieren sekundärer Infektionen. Ebenfalls beschrieben wird die Harnsteinbildung in einem in vitro-Versuch von Brühl & Bastian (1976). Sie zeigen die Stimulation des Harnsteinwachstums bei Umspülung eines Kristallisationskerns durch heterogene Kristallkeimbildung mit proteusinfiziertem und damit alkalischem Harn. Weitere tierexperimentelle Literatur weist darauf hin, daß auch die Ureasebildner Staphylococcus epidermidis, T-Mycoplasmen und Klebsiella aerogenes steinbildend wirken (Vermeulen & Goetz, 1954; Nielsen, 1956; Friedlander & Braude, 1974).

### 1.3.2. Klinische Beobachtungen

Auf die Bedeutung von Urease wurde man an Hand von Erfahrungen in der Klinik aufmerksam. Die bisher beim Menschen am häufigsten mit der Steinbildung assoziierte Bakterienart ist Proteus mirabilis (Jennis et al., 1970; Moores, 1976), die sich auch durch eine stark aktive Urease auszeichnet.
Borgmann & Nagel (1980) erwähnen auch Escherichia coli, Proteus spec., Pyocyaneus spec. und Pseudomonas spec. als typische Vertreter der ureasebildenden Keime. Beim Vorliegen einer Infektion der Harnwege mit diesen Keimen findet man oft sog. "Infektsteine", d.h. Kalziumphosphatsteine, Magnesiumammoniumphosphat- und Kalziumcarbonatsteine. Der Nachweis von Apatit und Struvit weist auf eine Infektion

mit ureaseaktiven Erregern als kausalgenetischen Begleitfaktor hin (Griffith, 1978), wobei diese Steintypen beim Vorliegen anderer infektdisponierender Faktoren häufiger Folge und nicht prädisponierender Faktor eines Infektes sind (Brühl & Bastian, 1976).
Götz und Mitarb. (1971) beschreiben das Auftreten von Proteus spec. nur bei röntgenschattengebenden Steinen, vorwiegend in kalziumhaltigen Tripelphosphaten. Die Autoren sehen in einer eingehenden Infektbekämpfung und Harnansäuerung die die besten Ansatzpunkte zur Metaphylaxe.

### 1.3.3. Die Rolle der Urease bei der Steinbildung

Faktoren, mit denen die Bildung sog. "Infektsteine" assoziiert ist, werden selten diskutiert, obwohl gerade eine solche Steinbildung einen Beweis für wiederholte bakterielle Infektionen der Harnwege darstellt, oft verbunden mit Komplikationen und der Unmöglichkeit einer erfolgreichen Behandlung mit Antibiotika (Wickham, 1976).
Griffith und Mitarb. (1973) betonen die Möglichkeit einer Behandlung, die auf einer Hemmung der bakteriellen Urease beruht. In den letzten Jahren hat sich die Überzeugung durchgesetzt, daß dieses Enzym Urease eng verbunden ist mit der Entstehung von Phosphatsteinen. Urease (vgl. auch Tab. 5 in 1.3.1.), die in allen Proteusarten, insbesondere in Proteus mirabilis, in ausreichender Menge produziert wird, wirkt auf den im Urin in reichlicher Menge vorhandenen Harnstoff (20-35 g/l). Die Spaltung des Harnstoffs führt zu einem starken Anstieg der Ammoniumionenkonzentration im Urin. Diese Konzentrationsveränderung führt zu drei grundsätzlichen Effekten:

- zum direkten Nierenschaden (Braude & Siemienski, 1960; MacLaren, 1968; Goeth et al., 1977);
- zur Beeinträchtigung der Kaskadenreaktion der immunologischen Komplementbindung (Beeson & Rowley, 1959);

- zur Erhöhung des Urin-pH-Wertes bis auf 9,5 (Griffith et al., 1973) mit den verschiedensten Folgereaktionen.

Insbesondere das letztgenannte Phänomen dürfte die Hauptverantwortung an der Steinbildung tragen. Durch die Alkalisierung des Urins wird die Löslichkeit bestimmter Kalzium- und Magnesiumsalze erniedrigt, so daß Ausfällungen vorkommen können (Elliot et al., 1958). Die so ausgefällten Phosphate müssen als Kristallisationskerne für spätere Harnsteine verantwortlich gemacht werden (Goeth et al., 1977; Scholten & Bakker, 1967).
Die mit der Harnstoffspaltung gekoppelte Abnahme des Harnstoffs im Urin, der neben Citrat, Pyrophosphat, Kreatinin und sauren Mucopolysacchariden als Lösungsvermittler gilt, dürfte außerdem in einem erhöhten Anfall an lithogenen Substanzen gipfeln (Miller et al., 1958). Die physiologische Hemmung von Kristallbildung und Aggregation ist demnach gestört bis aufgehoben (Baumann, 1980). Die große Bedeutung der Ureaseaktivität im Zusammenhang mit diesen komplexen pathophysiologischen Vorgängen wird somit deutlich.

# 2. KRANKENGUT und ARBEITSMETHODEN

## 2.1. Auswertungszeitraum und Anzahl der behandelten Kinder

Das ausgewertete Krankengut umfaßt 147 kindliche Patienten im Alter bis zu 16 Jahren. Diese Kinder wurden wegen einer Urolithiasis ambulant oder stationär zwischen 1960 und 1980 an der Kinderchirurgischen Abteilung im Rahmen der Chirurgischen Klinik und/oder von 1965 bis 1980 an der Kinderklinik der Universität Tübingen behandelt.
Zur Behandlung kamen die kleinen Patienten aus einem sehr großen Einzugsgebiet mit unterschiedlichster Bevölkerungsstruktur und regional verschieden hohem Anteil an Ausländerkindern.

## 2.2. Auswertungsmodus

An der Kinderchirurgischen Abteilung im Rahmen der Chirurgischen bzw. Kinderklinik der Universität wurden die Krankenblätter der kindlichen Urolithiasispatienten ausgewertet. Dabei wurden bestimmte Kriterien besonders im Hinblick auf die Themenstellung der vorliegenden Arbeit beachtet, d.h. es wurde versucht, den Fragen zur Kausalgenese des kindlichen Steinleidens nachzugehen.
Die Bedeutung von Proteusinfektionen bei der Harnsteinbildung sollte anhand des eigenen Krankenguts untersucht werden. Die dazu gewählte Gliederung des Ergebnisteils entspricht im wesentlichen den Auswertungskriterien. Die so gefundenen Ergebnisse des gesamten Krankenguts sollen den Resultaten aus der Gruppe der Proteusinfizierten gegenübergestellt werden, um Besonderheiten oder Übereinstimmungen aufzeigen und diskutieren zu können.

# 3. ERGEBNISSE

## 3.1. Altersgruppen- und Geschlechterverteilung

Unter der Gesamtanzahl von 147 behandelten Kindern waren 77 Jungen und 70 Mädchen. Abb. 1 zeigt die altersabhängige Häufigkeitsverteilung bei beiden Geschlechtern. Das an-

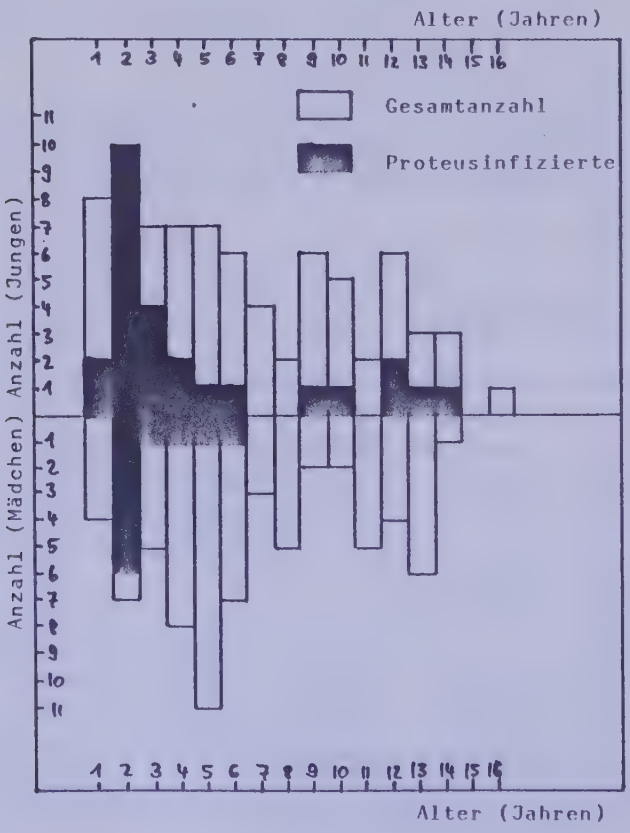


Abb. 1: Altersabhängige Häufigkeitsverteilung in den Jahren 1 bis 16 bei beiden Geschlechtern sowie der relative Anteil der dabei diagnostizierten Proteusinfektionen.

gegebene Alter bei den genannten Kindern bezieht sich dabei auf den Zeitpunkt, zu dem die ersten Symptome einer Urolithiasis aufgetreten sind. Auffällig ist in dieser Abb. 1 eine Häufung des Auftretens der ersten Symptome bei Jungen um das 2. Lebensjahr sowie bei Mädchen um das 5. Lebensjahr.
Dabei beträgt der Gesamtanteil an diagnostizierten Proteusinfektionen 24%, wovon Jungen 72%-ig und Mädchen 28%-ig betroffen sind. Beachtet man nur das 2. Lebensjahr, so zeigt sich eine auffällige Häufung der Proteusinfektionen. Hier beträgt der Gesamtanteil Proteusinfizierter 94%, wovon Jungen 100%-ig und Mädchen 86%-ig betroffen sind.
Insgesamt ist sowohl bei der Gesamtanzahl der behandelten Kinder als auch bei der Häufigkeit von Proteusinfizierten mit zunehmendem Alter ein Trend zur Abnahme der Patientenzahl zu beobachten.

## 3.2. Nationalität der behandelten Kinder

Tab. 6 zeigt die Aufschlüsselung der 147 Kinder nach ihrer nationalen Herkunft. Neben der großen Zahl an deutschen

Tab. 6: Nationalität der behandelten Kinder mit Urolithiasis sowie Anteil der dabei nachgewiesenen Proteusinfektionen.

| Nationalität | Gesamtanzahl | männlich | weiblich | Proteusinfekte | männlich | weiblich |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Deutschland | 114 | 60 | 54 | 32 | 22 | 10 |
| Türkei | 21 | 13 | 8 | 2 | 2 | - |
| Jugoslawien | 4 | 1 | 3 | 1 | 1 | - |
| Griechenland | 3 | - | 3 | - | - | - |
| Italien | 2 | 2 | - | - | - | - |
| Österreich | 1 | - | 1 | - | - | - |
| Australien | 1 | 1 | - | 1 | 1 | - |
| Mexiko | 1 | - | 1 | - | - | - |
| n | 147 | 77 | 70 | 36 | 26 | 10 |

Kindern stellen die Kinder türkischer Nationalität die häufigste Gruppe dar. Man darf hier jedoch nicht von einer Häufung im Hinblick auf das vielfach beschriebene endemische Steinleiden in der Türkei (Borgmann & Nagel, 1980) sprechen, da die Bevölkerungsstruktur des Einzugsgebietes der Universitätskliniken Tübingens (vorrangig aus Baden-Württemberg) sehr variiert und der Anteil von Einwohnern türkischer Nationalität gegenüber anderen Ausländerkindern entsprechend hoch ist.
Die Aufschlüsselung der proteusinfizierten Kinder nach ihrer Nationalität ergibt keine Besonderheiten, wobei außer der Anzahl deutscher und türkischer Kinder die Kollektive so klein sind, daß keine Aussagen möglich sind.

### 3.3. Erste Symptome der Erkrankung

In Tab. 7 sind die typischen Erstsymptome des Krankenguts in abnehmender Häufigkeit beschrieben. Vergleicht man die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Symptome bei der Gesamtanzahl (n=147) und den Proteusinfizierten (n=36), so findet man Auffälligkeiten lediglich bei den rezidivieren-Bakteriurien und vermutlich auch beim Auftreten von übelriechendem Urin. Die Aufstellung in Tab. 7 zeigt einmal mehr die Vielfältigkeit der Erstsymptome, die von Kindern geäußert werden bzw. bei einer Untersuchung auffallen.

### 3.4. Kausalgenetische Erkrankungen

#### 3.4.1. Prärenale Ursachen

Viele Autoren unterscheiden bei der Harnsteinbildung zwischen einer Formalgenese und einer Kausalgenese (Borgmann & Nagel, 1980). Die Formalgenese beschreibt das Entstehen der Harnsteine unter bestimmten Bedingungen im Harn, unter denen sich aus verschiedenen Säuren oder Salzen Mikrolithe

Tab. 7 : Erstsymptome der Urolithiasiskinder, Vergleich zwischen der Gesamtanzahl und den Proteusinfizierten.

| Erste Symptome | Gesamtanzahl | Proteusinfizierte |
|---|---|---|
| Hämaturie | 65 | 10 |
| Rezidivierende Bakteriurie | 36 | 14 |
| Bauchschmerzen | 34 | 5 |
| Kolik | 28 | 6 |
| Erbrechen | 21 | 5 |
| Fieber | 20 | 6 |
| Schmerzen in der Flanke | 17 | 1 |
| Appetitlosigkeit & allgemeines Unwohlsein | 9 | 4 |
| "typische" Appendicitissymptome mit durchgeführter Appendektomie | 8 | - |
| Dysurie | 8 | 5 |
| Enuresis diurna et nocturna | 4 | 2 |
| Durchfall | 4 | 1 |
| Enuresis nocturna | 3 | 1 |
| Zufallsbefunde ohne Symptome | 3 | - |
| übelriechender Urin | 2 | 2 |
| Obstipation | 2 | - |
| flockiger Urin | 1 | 1 |
| Anämie | 1 | 1 |
| Akutes Abdomen | 1 | - |
| Akute Harnverhaltung | 1 | - |
| Subileus | 1 | - |
| Schmerzen in der Leiste | 1 | - |
| starker Durst | 1 | - |

bilden, welche ausgeschwemmt werden können. Infolge einer Übersättigung des Harns oder beim Fehlen der sog. Aggregationsinhibitoren können sich daraus pH-abhängig Makrolithe bilden.

Innerhalb der Kausalgenese werden dagegen die Ursachen der

Steinentstehung untersucht und in prärenale, renale und postrenale Faktoren unterteilt. Nachfolgend werden deshalb 96 Begleiterkrankungen der 147 Fälle aufgezeigt, die innerhalb des eigenen Krankenguts unter Umständen als ursächliche prärenale Faktoren diskutiert werden müssen:

1. Osteolytische Prozesse durch Immobilisation (n=11):

   - Apallisches Syndrom nach Verkehrsunfall
   - Ausgeprägte Inaktivitätsosteoporose ohne nähere Angabe
   - Oberschenkelfraktur mit Drahtextension
   - Varicellenpolyneuritis
   - Paraplegie
   - Tetraspastik (2)
   - Oberschenkelfraktur
   - Osteomyelitis mit langer Immobilisation
   - Verbrennungen mit langer Immobilisation
   - Verbrühungen Unterbauch mit langer Immobilisation

2. Anomalien am Knochensystem oder im Knochenstoffwechsel (n=14):

   - Mb. Scheuermann
   - Hüftgelenksdysplasie (2)
   - erhebliche Dystrophie mit Minderwuchs
   - Osteogenesis imperfecta Typ Lobstein
   - Trichterbrust
   - Thallasämia minor
   - Posttraumatische Hüftgelenksveränderung
   - Thorax- und Extremitätendeformitäten (2)
   - Knochencysten (2)
   - Wirbelsäulenleiden mit operativer Korrektur
   - Spina bifida occulta

3. Vitamin-D- Stoffwechsel (n=1):

   - Rachitis

4. Tuberkulose-Tuberkulosetherapie (n=3):

   - Lungentuberkulose
   -Meningitis tuberculosa mit Hirnnervenschädigung (2)

5. Stoffwechselstörungen (n=7):

- Hyperplastische Schilddrüse
- Ketosäuren- und neutrale Ketonausscheidung erhöht
- Prolin- und Hydroxyprolinausscheidung erhöht
- Glutaminausscheidung erhöht
- Cystin-, Lysin- und Prolinausscheidung erhöht
- Alanin-, Glutamin-, Cystin- und Histidinausscheidung erhöht
- Lysin-, Alanin-, Threonin- und Glycinausscheidung erhöht

6. Infekthäufigkeit (n=12):

- häufig Anginen (9)
- häufig Bronchitiden
- häufig Herpes
- Alport-Syndrom

7. Allergien-Fraglicher Hyperkortizismus (n=8):

- Heuschnupfen (3)
- Kontrastmittel (2)
- Arzneimittel
- Asthma bronchiale
- Adrenogenitales Syndrom mit Salzverlust

8. Neurologische, psychiatrische und Entwicklungsstörungen (n=21):

- Frühgeburten mit Entwicklungsstörungen (2)
  (1 Kind davon 6. Monat)
- Hydrocephalus internus (starke Retardiertheit, Schwerhörigkeit und erhöhter Zytomegalietiter)
- Krampfleiden (7)
  häufigste Ursache: perinatale Asphyxie)
- Psychische Störungen bis schwerste Imbezillität (11)

9. Andere Begleiterkrankungen (n=19):

- Ichthyosis
- Mb. Hirschsprung
- Hepatitis
- Askaridenbefall (2)

- Adipositas
- Rh-Inkompatibilität
- Fe-mangelanämie (2)
- Blutdruckerhöhung (4)
- stark kariöses Gebiß (5)
- Taubstummheit

Darüber hinaus wurden bei den 36 Proteusinfizierten 13 Begleiterkrankungen gefunden, die sich aber so unauffällig im Vergleich zu den 96 genannten darstellen, daß auf eine Gegenüberstellung verzichtet wurde.

### 3.4.2. Renale Ursachen

Analog dem Pkt. 3.4.1. werden hier zwei Begleiterkrankungen aufgezeigt, die als mögliche renale Faktoren in Frage kommen können. Gefunden wurden bei einem Patienten eine Vitamin-D-resistente Rachitis bei insuffizienten proximalen Nierentubuli (Glucose, Phosphat) sowie bei zwei Patienten eine Cystinurie.

### 3.4.3. Postrenale Ursachen

#### 3.4.3.1. Urodynamische Faktoren

Angeborene und erworbene Anomalien im Harntrakt führen zu Störungen in der Urodynamik und können somit einen wichtigen postrenalen Faktor der Steinbildung darstellen. Darüber hinaus sind solche Abflußstörungen zum Teil die Ursache für eine Harnwegsinfektion und somit wird das Risiko für eine Harnsteinentstehung weiter erhöht. Tab. 8 faßt alle aus dem Krankengut bekannten Anomalien zusammen, die als urodynamische Faktoren für die Steinentstehung angesehen werden können. Bei 43 (29%) der 147 Kinder bzw. bei 16 (44%) der 36 Proteusinfizierten wurden Abflußstörungen im Harntrakt gefunden. Erwartungsgemäß fand sich der vesico-ureterale Reflux als häufigste Abflußbehinderung.

Tab. 8: Fehlbildungen des Harntraktes, die als urodynamische Faktoren für die Steinentstehung in Frage kommen, Vergleich zwischen der Gesamtanzahl und den Proteusinfizierten.

| Urodynamischer Faktor | Gesamtanzahl | Proteusinfizierte |
|---|---|---|
| Vesiko-ureteralerReflux | 14 | 5 |
| Ureterostiumstenose | 6 | 3 |
| Ureterabgangsstenose | 4 | 2 |
| Ureter bifidus und Doppelniere | 3 | 1 |
| Phimose | 3 | - |
| Megaureter | 2 | 2 |
| abberrierende Nierenarterie | 2 | 1 |
| klinisch stumme Niere | 2 | - |
| Blasenektropie | 1 | 1 |
| Spaltnierenbecken, Megaureter,prävesikale Ureterstenose | 1 | 1 |
| Megaureter und Doppelniere | 1 | - |
| Nierenhypoplasie | 1 | - |
| Spaltniere | 1 | - |
| Hydronephrose durch hohen Ureterabgang | 1 | - |
| Ureter fissus und Doppelniere | 1 | - |
| n | 43 | 16 |

3.4.3.2. Infektionen

Die wichtige Rolle von Infektionen der Harnwege wird auch innerhalb des eigenen Krankenguts deutlich. Tab. 9 bringt deshalb eine Übersicht über die Keimspektren der nachgewiesenen Infektionen. Dabei muß kritisch angemerkt werden, daß nicht immer festgestellt werden konnte, ob es sich um primäre Infekte des Urogenitaltraktes oder um Sekundärinfektionen nach einer schon bestehenden Urolithiasis handelte.

Tab. 9: Keimspektren und Ureaseaktivität bei den 81 nachgewiesenen Infektionen der Steinkinder.

| Erreger | Beteiligung ureaseposi-tiver Keime | Anzahl |
|---|---|---|
| a) Reine Proteusinfektionen | Summe | 15 |
| -Proteus spec. | + | 12 |
| -Proteus mirabilis | + | 3 |
| b) Mischinfektionen mit Proteusbeteiligung | Summe | 21 |
| -Proteus spec., Klebsiella spec., hämolys. Staphylococcus spec. | + | 1 |
| -Proteus mirabilis, Escherichia coli, Enterococcus spec. | + | 2 |
| -Proteus spec., Escherichia coli, nichthäm. Streptococcus spec. | + | 2 |
| -Proteus spec., Enterococcus spec., Pseudomonas aeruginosa | + | 1 |
| -Proteus spec., Escherichia coli | + | 2 |
| -Proteus spec., Klebsiella aerobacter, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus spec. | + | 1 |
| -Proteus spec., Pseudomonas aeruginosa | + | 2 |
| -Proteus spec., Enterococcus spec., apathog. Staphylococcus spec. | + | 1 |
| -Proteus mirabilis, Escherichia coli, Klebsiella spec. | + | 1 |
| -Proteus spec., Pseudomonas spec. | + | 1 |
| -Proteus mirabilis, Proteus morganii, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Serratia spec., Enterobacter spec. | + | 1 |
| -Proteus spec., Enterococcus spec. | + | 1 |
| -Proteus spec., Pseudomonas aeruginosa, Citrobacter spec., apathog. Staphylococcus spec. | + | 1 |
| -Proteus spec., Escherichia coli, hämolys. Staphylococcus spec. | + | 2 |
| -Proteus spec., Pseudomonas spec., hämolys. Streptococcus spec. | + | 1 |

Fortsetzung von Tab. 9:

| | | |
|---|---|---|
| -Proteus mirabilis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa | + | 1 |
| c) andere Infektionen ohne Proteusbeteiligung | Summe | 45 |
| -Paracoli | + | 1 |
| -Paracoli, Escherichia coli, Pseudomonas spec., Pseudomonas aeruginosa | + | 1 |
| -Pseudomonas aeruginosa | + | 5 |
| -Escherichia coli | + | 11 |
| -Enterococcus spec. | - | 8 |
| -Enterococcus spec., Sproßpilze, Candida albicans | - | 1 |
| -Enterococcus spec., Escherichia coli | + | 3 |
| -nichthämolys. Streptococcus spec. | - | 2 |
| -Escherichia coli, hämolys. Staphylococcus spec., apathog. Staphylococcus spec., gramnegative Stäbchen, grampositive Stäbchen | + | 1 |
| -Escherichia coli, nichthämolys. Streptococcus spec. | + | 1 |
| -grampositive Stäbchen | - | 2 |
| -Klebsiella aerobacter | - | 1 |
| -Staphylococcus spec., Streptococcus spec. (D) | - | 1 |
| -nichthämolys. Streptococcus spec., hämolys. Staphylococcus spec. | - | 1 |
| -Pseudomonas aeruginosa, nichthämolys. Streptococcus spec. | + | 1 |
| -Escherichia coli, Enterococcus spec., nichthämolys. Streptococcus spec. | + | 1 |
| -Escherichia coli,hämolys. Staphylococcus spec., Klebsiella spec. | + | 1 |
| -Escherichia coli, nichthämolys. Streptococcus spec., apathog. Staphylococcus spec. | + | 1 |
| -Infektion ohne Keimnachweis | - | 2 |

Erklärungen: + ureasepositiv
- ureasenegativ

Aus den Krankenblättern einiger Kinder ist außerdem nicht eindeutig ersichtlich, ob keine Infektion vorlag, es war lediglich kein Keimnachweis angeführt. Die Quote der Infektionsbeteiligung beim Harnsteinleiden des eigenen Krankenguts dürfte also in Wirklichkeit eher noch höher liegen. Wegen der Schlüsselrolle der Urease bei der Steinbildung (vgl. 1.3.3.) ist in Tab. 9 außerdem angegeben, ob bei den gefundenen Keimspektren der einzelnen Fälle zumindest ein ureasepositiver Erreger beteiligt war. Da eine solche Prüfung nicht Bestandteil der bakteriologischen Labordiagnostik ist, konnten die Angaben zur Ureaseaktivität der Keime nur aus der Literatur übernommen werden.
Bei 81 (55%) der 147 Kinder wurde eine Harnwegsinfektion bakteriologisch nachgewiesen. In 36 Fällen (44%) waren dabei Erreger der Proteusgruppe beteiligt (Untergruppen a und b von Tab. 9). In 15 Fällen lag eine reine Proteusinfektion (a) vor und bei 21 Kindern wurde Proteus als Mischinfektion mit anderen Infektionskeimen (b) diagnostiziert. Die dritte Untergruppe (c) faßt die übrigen 45 Fälle zusammen, bei denen Infektionen ohne Proteusbeteiligung gefunden wurden. Zu beachten ist dabei, daß in dieser dritten Untergruppe zweimal die Diagnose "Paracoli" gestellt wurde und daß sich unter diesem Synonym höchstwahrscheinlich auch noch zwei Keime der Proteusgruppe verbergen (vgl. 1.2.2.).
Proteus mirabilis, der in der Literatur wegen seiner starken Ureaseaktivität als der am häufigsten mit der Steinbildung assoziierte Keim diskutiert wird (vgl. 1.3.2.), konnte in wenigstens 7 der 36 Proteusinfektionen differentialdiagnostisch nachgewiesen werden.
In einem der 36 Fälle fand man Proteus morganii, die übrigen 28 Fälle sind nur als "Proteus spec.", also nicht bis zur Art, bakteriologisch bestimmt.
Betrachtet man die Beteiligung ureasepositiver Keime an den Infektionen, dann wird ersichtlich, daß in wenigstens 63 (78%) der insgesamt 81 Fälle solche Erreger beteiligt waren.

## 3.5. Lokalisationen der Harnsteine

Tab. 10 faßt die Ergebnisse zur Steinlokalisation im Harnsystem zusammen. Ziel dieser Aufstellung ist es, die Lokalisationen im Zusammenhang mit Proteusinfektionen zu diskutieren.

Tab.10: Steinlokalisationen im Harntrakt, Vergleich zwischen der Gesamtanzahl und den Proteusinfizierten.

| Lokalisation | | Gesamtanzahl | Proteusinfizierte |
|---|---|---|---|
| Blase | | 12 | 6 |
| Ureter | -links | 20 | 8 |
| | -rechts | 32 | 5 |
| | -beidseits | 4 | 3 |
| Nierenbecken | -links | 39 | 11 |
| | -rechts | 23 | 9 |
| | -beidseits | 10 | 3 |
| Niere | -links | 16 | 6 |
| | -rechts | 7 | - |
| | -beidseits | - | - |
| ohne Lokalisationsangabe | | 11 | - |

Aus der Tab. 10 ist ersichtlich, daß eine relative Häufung von Blasensteinen bei den Proteusinfizierten auftritt, daß ihre Verteilung in den ableitenden Harnwegen darüber hinaus jedoch unauffällig ist.

## 3.6. Harnsteinanalysen

Es lagen beim untersuchten Krankengut insgesamt nur in 47% der Fälle (69 von 147) chemische Steinanalysen vor. Im Falle der Proteusinfizierten fanden sich in 67% (24 von 36)

Analysenberichte. Es fehlen vor allem die Angaben über die Steinzusammensetzung aus den ersten Jahren des Auswertungszeitraums, es fehlen auch die meisten Angaben von den Kranken, bei denen die Lithotomie in einer anderen Klinik vorgenommen wurde und zum Teil natürlich auch die Angaben der Fälle, in denen nicht operiert wurde.
Erschwerend für eine Auswertung kommt außerdem hinzu, daß die Steine zum überwiegenden Teil Mischsteine waren. Diese sind in Tab. 11 geordnet nach Phosphat-, Oxalat-, Carbonat-, Urat- und Cystinanteilen aufgelistet. Da die Harnsteinanalysen Ergebnisse aus verschiedenen Laboreinrichtungen sind und über den langen Zeitraum von 20 Jahren erstellt wurden, kamen mit Sicherheit verschiedene Analysenverfahren zur Anwendung. Tab. 11 vergleicht auch wieder die Gesamtanzahl aller erfaßten Steinanalysen (n=69) mit denen der Proteusinfizierten (n=24).
Die Häufigkeiten anorganischer Phosphatsteine (n=53; 77%), Oxalatsteine (n=41; 60%) und Carbonatsteine (n=20; 29%) sowie die der organischen Uratsteine (n=15; 22%) und Cystinsteine (n=1; 1%) variieren gegenüber denen der Proteusinfizierten. Bei Kindern mit Proteusinfekten fanden sich anorganische Phosphatsteine (n=19; 79%) mit ähnlicher Häufigkeit, Oxalatsteine (n=7; 29%) in geringerer und Carbonatsteine (n=11; 46%) sowie organische Uratsteine (n=8; 33%) in höherer Zahl.

### 3.7. Familienanamnesen

Bei 17 (12%) der 147 Kinder kann durch Auswertung der Familienanamnese gezeigt werden, daß es weitere Steinpatienten in der Familie der Steinkinder gab. Kritisch ist zu bemerken, daß vor allem der große Anteil von Ausländerkindern das Ergebnis verfälscht, da wegen der sprachlichen Schwierigkeiten das Erheben einer eingehenden Anamnese oft unmöglich war.
Tab. 12 zeigt eine Übersicht zum Thema der Steinanamnesen in den Familien der Patienten.

Tab. 11: Chemische Harnsteinanalysen, Vergleich der Gesamtzahl (n=69) mit den Proteusinfizierten (n=24).

| Analyse | Gesamtanzahl | Proteusinfizierte |
|---|---|---|
| a) anorganische Phosphatsteine | 53 | 19 |
| -Kalziumphosphat | 30 | 7 |
| -Struvit | 11 | 4 |
| -Phosphat | 6 | 3 |
| -Magnesiumphosphat | 5 | 4 |
| -Hydroxylapatit | 1 | 1 |
| b) anorganische Oxalatsteine | 41 | 7 |
| -Kalziumoxalat | 31 | 4 |
| -Magnesiumoxalat | 6 | 1 |
| -Oxalat | 3 | 2 |
| -Ammoniumoxalat | 1 | - |
| c) anorganische Carbonatsteine | 20 | 11 |
| -Kalziumcarbonat | 8 | 4 |
| -Magnesiumcarbonat | 5 | 5 |
| -Carbonat | 5 | 1 |
| -Natriumhydrogencarbonat | 1 | - |
| -Ammoniumcarbonat | 1 | 1 |
| d) organische Uratsteine | 15 | 8 |
| -Urat | 12 | 6 |
| -Ammoniumurat | 2 | 2 |
| -Ammoniumhydrogenurat | 1 | - |
| e) organische Cystinsteine | 1 | - |
| f) ohne Steinanalysen | 78 | 12 |

## 3.8. Therapie

In den meisten Erkrankungsfällen (87%) war eine operative Behandlung nötig. In Tab. 13 sind die Therapien der Gesamtanzahl aller Steinpatienten denen mit einer Proteusinfek-

Tab. 12: Auftreten von Steinleiden in den Familien der Steinkinder.

| Verwandtschaftsverhältnis | Steinanamnese bzw. Nierenerkrankung | Proteusbeteiligung beim Kind |
|---|---|---|
| Großvater | Nephrolithiasis | + |
| 3 Verwandte des Vaters | Nephrolithiasis | + |
| Vater | Nephrolithiasis | - |
| Mutter | Nephrolithiasis | - |
| Vater | chronisches Nierenleiden und Arthritis urica | - |
| Mutter<br>Großmutter | Cholelithiasis<br>Nephrolithiasis | - |
| Mutter, Schwester, Großmutter | Schrumpfnieren, Nephrektomie | - |
| Onkel und Tante | Urolithiasis | - |
| Großvater | Schrumpfniere | - |
| Großmutter | Nephrolithiasis | - |
| Mutter | Nephrolithiasis | - |
| Mutter und Großvater | Nephrolithiasis | - |
| Vater | Nephrolithiasis | - |
| Vater | Hydronephrose und Nephrolithiasis | - |
| Mutter und Onkel | Nephrolithiasis | - |
| Mutter und bde. Großmütter<br>Mutter | Cholelithiasis<br>rezidivierende Harnwegsinfekte | - |
| Großmutter und Großvater | Nephrolithiasis | - |

tion gegenübergestellt. Es fällt auf, daß bei den Kindern mit Proteusinfektion fast ausschließlich die Konkremente operativ entfernt werden mußten, weil entweder die konservative Behandlung erfolglos war oder aber ein Vorgehen ohne chirurgischen Eingriff nicht zu verantworten gewesen wäre. Aus den Krankenunterlagen geht weiterhin hervor, daß oft gleichzeitig oder in mehreren Sitzungen eine Abflußbehinderung der ableitenden Harnwege behoben wurde.

Tab. 13: Therapie der 147 Steinpatienten, Vergleich der Gesamtanzahl mit den Proteusinfizierten.

| Therapie | Gesamt-anzahl | Proteus-infizierte |
|---|---|---|
| Operation | 128 | 35 |
| Konservativ | 12 | 1 |
| Spontanabgang | 6 | - |
| Schlinge | 1 | - |
| n | 147 | 36 |

Die konsequente antibakterielle Infektbekämpfung war bei den kleinen Patienten natürlich von großer Bedeutung. Auch bei der Nachbehandlung der Urolithiasiskinder, unter anderem mit dem Ziel, Rezidive zu verhindern, ist die Behand-

Tab. 14: Pathohistologische Befunde der Nephrektomiepatienten (n=9) sowie die Infektbeteiligung durch Proteus spec.

| Pathohistologischer Befund | Proteusinfekt |
|---|---|
| -multiple Steine im Nierenbecken und Calices, Hydronephrose mit Nephrocalcinose | + |
| -schwere chronische unspezifische Pyelitis | + |
| -Steinniere, schwere chronische destruierende interstitielle Nephritis vom Typ Pyelonephritis | + |
| -Nierensteine, phlegmonös-eitrige Nephritis | + |
| -schwere chronische Pyelitis, Ureteritis, destruierende Pyelonephritis | - |
| -Spaltniere (durchgeführt wurde Nephro-Ureterektomie) | - |
| -Pyelonephritische Schrumpfniere | - |
| -stumme Niere | - |
| -ohne Befund | - |

lung der Harnwegsinfekte mit Antibiotika nochmals zu betonen. Auch die perioperative Infektprophylaxe wurde konsequent durchgeführt. Das Spektrum der eingesetzten Antibiotika war sehr breit.
Leider mußte bei 9 Kindern eine Nephrektomie vorgenommen werden; über die pathohistologischen Befunde und die Infektbeteiligung von Proteus gibt Tab. 14 Auskunft.
Auf spezielle medikamentöse Behandlungsformen in der Nachbehandlung der Steinpatienten soll hier nicht eingegangen werden, da die Unterlagen des eigenen Krankenguts zu wenig darüber aussagten.

### 3.9. Rezidive

Im Auswertungszeitraum wurden 15 Patienten mit Rezidivsteinen behandelt, von diesen hatten 10 Kinder einen bakteriologisch nachgewiesenen Harnwegsinfekt mit Proteus spec.
Die Rezidivquote liegt somit beim Gesamtkollektiv bei 10%, der Anteil der wiederholt wegen Harnsteinen behandelten Kinder mit Proteusinfektionen beträgt 67%. Diese hohe Beteiligung ist auffällig, zumal die Rezidive oft schon nach einem kurzen Zeitraum eine Therapie erforderlich machten, in den meisten Fällen eine erneute Operation.

# 4. DISKUSSION

## 4.1. Altersgruppen- und Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung des Steinleidens ist beim Gesamtkollektiv der 147 Kinder mit einem Verhältnis von 1,1 : 1 (Jungen : Mädchen) statistisch unauffällig. Andere Autoren berichten dagegen von einem erhöhten Auftreten der kindlichen Urolithiasis bei Jungen, wie Tab. 15 ausweist.

Tab. 15: Geschlechterverteilung bei kindlichen Harnsteinpatienten.

| Autoren | Verteilungsverhältnis Jungen : Mädchen |
|---|---|
| Aberle, 1968 | 1,8 : 1 |
| Strobel, 1977 | 1,4 : 1 |
| Unger & Thiel, 1978 | 1,4 : 1 |
| Otto-Unger, 1978 | 1,6 : 1 |
| Borgmann & Nagel, 1980 | 1,7 : 1 |
| eigenes Krankengut | 1,1 : 1 |

Anders verhält es sich bei der Geschlechterverteilung der Proteusinfizierten. Hier findet sich ein Verhältnis von 2,4 : 1 (Jungen : Mädchen). Ein so deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts spricht für eine erhöhte Infektanfälligkeit bei Jungen.
Eine weitere Besonderheit im eigenen Krankengut ist die Häufung des Krankheitsgeschehens vor allem bei Jungen im zweiten Lebensjahr, bei Mädchen nochmals um das fünfte Lebensjahr. Hierbei traten im zweiten Lebensjahr bei beiden Geschlechtern auffällig viele Harnwegsinfekte mit Erregern der Proteusgruppe (94%) auf. Eine Interpretation dieses Ergebnisses ist schwierig. Sollte ein Infektionsweg vom Stuhl

in den Harntrakt die Ursache sein? Lanyi (1956), Tomasofová (1959), Briedigkeit & Wilke (1962) sowie Kanareikina et al. (1981) berichten über einen gehäuften Nachweis von Proteuserregern bei Säuglingsdyspepsien. Das zweite Lebensjahr mit dem erhöhten Nachweis von Proteusinfektionen im Harntrakt könnte Folge einer "Windelinfektion" analog einer Schmierinfektion sein. Auch Fallstudien von Story (1954) schließen eine solche Autoinfektion vom Darm in die Harnwege nicht aus. Mit Sicherheit muß dabei dem einleitend erwähnten Selektionsdruck, ausgelöst durch antibakterielle Wirkstoffe, eine wichtige Rolle zugeordnet werden. Moderne Therapiemaßnahmen schließen heute häufig auch die Behandlung von Säuglingen mit Antibiotika ein. Es ist durchaus denkbar, daß durch solchermaßen erzeugte dysbiotische Zustände im Darm via Windelinfektion breitresistente Proteuskeime die Genital-, Vaginal- und Periurethralflora der kleinen Patienten beeinflussen. Ähnliches beschreibt Grüneberg (1969) für Escherichia coli. Ein Aszendieren speziell von ureasepositiven Keimen im Harntrakt dürfte somit in diesem Altersbereich begünstigt sein. Ob der hämatogene Infektionsweg zur Invasion von Proteuserregern in die Harnwege beiträgt, bleibt vorerst hypothetisch, auch wenn dieser Weg tierexperimentell schon nachgewiesen wurde (Goeth, 1974).

## 4.2. Nationalität der behandelten Kinder

Der Anteil ausländischer Kinder am Gesamtkollektiv liegt bei 22% und deckt sich mit den Ergebnissen anderer deutscher Autoren (Borgmann & Nagel, 1980). Türkische Kinder sind mit 14% am häufigsten beteiligt. Die übrigen Nationalitäten sind zahlenmäßig so gering vertreten, daß hier keine weiteren Aussagen möglich sind. Die Nationalitätenverteilung entspricht somit etwa der Bevölkerungsstruktur Baden-Württembergs.
Das Auftreten von Proteusinfektionen ist bezüglich der Nationalitätenverteilung als unauffällig zu betrachten.

## 4.3. Erste Symptome der Erkrankung

Es ist literaturbekannt, daß Kinder ein breites Spektrum von unspezifischen Erstsymptomen beim Steinleiden angeben. Entsprechend schwer lassen sich deshalb manche Beschwerden als erste Symptome einer Urolithiasis deuten. Viele Kinder fielen durch eine Mikro- oder Makrohämaturie auf, die als einziges Kriterium auftrat oder mit anderen Beschwerden einherging.
Uncharakteristische Bauchschmerzen und Bakteriurien stellten weitere häufige Erstsymptome dar. Diese drei Beschwerden schildert auch Aberle (1968) als die vorrangig aufgetretenen Symptome.
Auffällig oft traten bei der Gruppe der Proteusinfizierten rezidivierende Bakteriurien, Dysurien, übelriechender Urin und allgemeines Unwohlsein mit Appetitlosigkeit auf.
Im Falle der rezidivierenden Bakteriurien ließ sich jedoch nicht auswerten, ab welchem Zeitpunkt Erreger der Proteusgruppe beteiligt waren.

## 4.4. Kausalgenetische Erkrankungen

### 4.4.1. Prärenale Ursachen

Bei den kleinen Patienten wurde eine auffällig große Zahl von Begleiterkrankungen gefunden. Ob diese Erkrankungen jedoch tatsächlich Begleiterkrankungen waren oder ob sie als ursächliche prärenale Faktoren bei der Pathogenese des kindlichen Steinleidens eine Rolle spielten, bleibt weitestgehend offen.
Die im Ergebnisteil gefundene Gliederung in Immobilisation und Anomalien am Knochensystem bzw. im Knochenstoffwechsel sollte nicht zu starr angesehen werden. Es ist klar, daß es gerade während einer Immobilisation, beispielsweise durch Fraktur eines großen Röhrenknochens, zu ganz erheblichen Veränderungen im Knochenstoffwechsel kommt. Die Unterscheidung in diese beiden Gliederungspunkte soll die Im-

mobilisation als einen wichtigen kausalgenetischen Faktor herausstreichen. In 7,5% aller Fälle konnte ein eindeutiger zeitlicher Zusammenhang zwischen langem Krankenlager und dem Auftreten des Steinleidens beobachtet werden. Auf die Bedeutung osteolytischer Prozesse, verursacht durch Immobilisation, bei der Harnsteinentstehung verweisen auch andere Autoren, wie aus Tab. 16 ersichtlich wird.

Tab. 16: Prozentualer Anteil osteolytischer Prozesse, ausgelöst durch Immobilisation, an der Harnsteinentstehung.

| Autoren | Anteil in % |
|---|---|
| Aberle, 1968 | 3,6 |
| Strobel, 1977 | 4,5 |
| Mincov, 1978 | 3 |
| Borgmann & Nagel, 1980 | 1,2 |
| eigenes Krankengut | 7,5 |

Stoffwechselstörungen konnten beim eigenen Patientengut in 5% der Fälle nachgewiesen werden. Borgmann & Nagel (1980) fanden sie bei 4%, Aberle (1968) dagegen in 11% der Fälle. Dieser Autor zählte jedoch auch die Cystinurie dazu, welche in der vorliegenden Arbeit unter den renalen Faktoren eingeordnet ist, da es sich um eine genetisch bedingte Fehlfunktion der Nierentubuli handelt.
Die hier bei den prärenalen Faktoren angegebene vermehrte Ausscheidung der genannten Aminosäuren fand man als Folge einer Stoffwechselstörung ohne pathologische Ursache in den Nieren.
Im eigenen Patientenkollektiv fällt weiterhin auf, daß 12 Kinder unter einer gehäuften Infektanfälligkeit litten, was besonders für die Kinder mit rezidivierenden Anginen zutreffend war. Bei diesen 10 Patienten, bei denen gehäuft Tonsillenprozesse abgelaufen waren, finden sich in jedem Fall auch Harnwegsinfekte, größtenteils auch eine Beteili-

gung von Erregern der Proteusgruppe. Denkbar ist eine hämatogene Streuung, wahrscheinlicher jedoch, wie einleitend erwähnt, eine generelle Beeinträchtigung der unspezifischen immunologischen Reaktionen dieses Patientenkreises (Miller & North, 1974).

Die acht Kinder mit Allergien verschiedenster Art und Stärke wurden überwiegend mit Corticosteroiden behandelt, ebenfalls auch das Mädchen mit dem Adrenogenitalen Syndrom.

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einem Hyperkortizismus und einer Urolithiasis ist zu erwägen, da Cortisol die Rückresorption von Kalzium aus dem Primärharn bremst (Schöne et al., 1969).

Drei Kinder hatten vor dem Auftreten der Urolithiasis eine Tuberkulose. Zwei Entstehungsmechanismen können dikutiert werden. Maar (1976) erwähnt eine Kalziumdiathese als Folge einer Osteolyse, wie sie bei der Tuberkulose vorkommt. Schöne und Mitarb. (1969) berichten von drei Fällen der Steinentstehung unter der tuberkulostatischen Therapie mit para-Aminosalizylsäure (PAS-Calcium) bei Kindern. Ob eine solche Behandlung der drei Fälle im eigenen Krankengut ebenfalls stattfand, konnte nicht eruiert werden.

Eine auffallend große Anzahl von Kindern hatte Entwicklungsstörungen bis zu schwersten psychischen und psycho-organischen Schädigungen aufzuweisen. In den meisten Fällen war eine perinatale Asphyxie als Ursache angegeben, die häufig ein Krampfleiden zur Folge hat. Frühgeburt, intrauterine Zytomegalieinfektion und soziale Probleme werden in den Krankenblättern als weitere Ursachen für diese verschiedensten Störungen genannt. Genetisch bedingte Erkrankungen konnten nicht nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen der großen Zahl an Entwicklungsstörungen und dem Steinleiden ließ sich nicht finden.

Die unter "andere Begleiterkrankungen" genannten Blutdruckerhöhungen (n=4) sind mit Sicherheit die Folge von Nierenerkrankungen, wie aus dem Krankheitsverlauf zu schließen ist.

### 4.4.2. Renale Ursachen

Bei zwei Steinpatienten wurde eine Cystinurie diagnostiziert. Es handelt sich bei dieser Erkrankung um einen genetischen Defekt der Nierentubuli, welche die Aminosäuren Cystin, Lysin, Arginin und Ornithin nur in ungenügendem Maße rückresorbieren können. Cystin ist im Harn sehr schwer löslich, vor allem bei saurem pH-Wert. Somit kann es unter bestimmten Bedingungen zur Ausfällung und damit zur Steinbildung kommen. Diese Erkrankung wird von Mincov (1978) bei 1,5% seines Patientenguts genannt, Borgmann & Nagel (1980) fanden bei einem von 171 Patienten eine Cystinurie.
Einmal ist die Diagnose einer vitamin-D-resistenten Rachitis gestellt worden. Es handelt sich dabei um insuffiziente proximale Nierentubuli, folglich um den sog. Phosphatdiabetes. Vermutet wird, daß diese Fehlbildung X-chromosomal vererbt wird.

### 4.4.3. Postrenale Ursachen

#### 4.4.3.1. Urodynamische Faktoren

43 Patienten (29%) hatten eine Abflußstörung im Harntrakt, wodurch die Steinentstehung sicherlich begünstigt wurde. In Tab. 17 sind einige Autoren aufgeführt, die ebenfalls eine Beteiligung urodynamischer Faktoren in ähnlich hohem Maße gefunden haben. Abflußanomalien des Harntraktes können in vielfältiger Weise Wegbereiter für eine Steingenese sein, nicht zuletzt durch die Förderung von Harnwegsinfektionen. Insbesondere wird diese Tatsache deutlich, wenn man die Häufigkeit der Abflußstörungen bei der Gruppe der Proteusinfizierten betrachtet. Hier sind bei 16 (44%) der 36 Kinder mit Proteusinfektionen solche Anomalien im erhöhten Umfang nachweisbar. Offensichtlich sind Fehlbildungen, wie beispielsweise vesico-ureteraler Reflux, Lumeneinengungen der Ureteren oder Megaureter, prädispo-

Tab. 17: Häufigkeit von Harnabflußstörungen bei Harnsteinkindern.

| Autoren | Häufigkeit in % |
|---|---|
| Aberle, 1968 | 28,6 |
| Unger & Thiel, 1978 | 22,7 |
| Mincov, 1978 | 25 |
| Borgmann & Nagel, 1980 | 36,8 |
| eigenes Krankengut | 29 |

nierend für Infektionskeime. Sollten sich die einleitend erwähnten tierexperimentellen Ergebnisse von Goeth (1974) auch auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen lassen, dann dürften solche primären Infektionskeime über entzündliche Veränderungen in den harnableitenden Organen Wegbereiter für die Adhäsion und das Aszendieren von harnstoffspaltenden Erregern der Proteusgruppe sein (Beachey, 1980).

4.4.3.2. Infektionen

Einen äußerst wichtigen postrenalen Faktor für das Steinleiden stellen Infektionen des Harntraktes dar. In wenigstens 55% des Gesamtkollektivs wurde eine solche Infektion bakteriologisch nachgewiesen. Hohe Infektionsbeteiligungen fanden auch andere Autoren. Borgmann & Nagel (1980) berichteten, daß 75% der von ihnen behandelten Steinkinder einen Harnwegsinfekt hatten. Die besondere Bedeutung von Proteusinfektionen im Zusammenhang mit einer Urolithiasis wird deutlich, wenn man die prozentualen Anteile dieser Erregergruppe von Patientenkollektiven mit und ohne Harnsteinbildung vergleicht. Tab. 18 gibt dazu einen Literaturüberblick. Mit der Häufigkeit von 44% liegt eine Signifikanz beim Auftreten von Proteusinfektionen bei der kindlichen Urolithiasis im eigenen Krankengut vor. Wie schon mehrfach betont, ließ sich aus den Krankheitsverläufen beim eigenen

Tab. 18: Prozentualer Anteil von Proteusinfektionen bei Patienten mit Harnwegsinfektionen ohne und mit Urolithiasis.

| Autoren | Gehalt in % |
|---|---|
| a) ohne Urolithiasis | |
| Scholten & Bakker, 1967 | 8,5 - 11 |
| Tomaschoff, 1969 | 8,1 |
| Pulverer et al., 1971 | 12 - 21 |
| Martinek, 1971 | 18,5 |
| Sietzen, 1975 | 9 - 13 |
| Brunton & Heggie, 1979 | 5,3 |
| Denis et al., 1979 | 12 |
| Karpushin et al., 1980 | 5,5 |
| Pead & Maskell, 1981 | 6,3 |
| b) mit Urolithiasis | |
| Scholten & Bakker, 1967 | 47,7 |
| Götz et al., 1971 | 29 |
| Borgmann & Nagel, 1980 | 30 |
| Martinez-Pineiro et al., 1982 | 50,7 |
| eigenes Krankengut | 44 |

Krankengut nicht feststellen, ob die Proteusinfektionen dabei primärer oder sekundärer Art waren. Tomaschoff (1969) berichtet dazu, daß die schwärmenden Proteusarten, Proteus vulgaris und Proteus mirabilis, meistens als die Urheber von sekundären und seltener von primären Harnwegsinfektionen in Betracht kommen und daß die übrigen Proteusarten, Proteus morganii und Proteus rettgeri, praktisch nur als Urheber sekundärer Harnwegsinfektionen auftreten. Vielleicht stellt die hohe Beteiligung an nachgewiesenen Harnabflußstörungen bei den Proteusinfizierten des eigenen Krankenguts einen Hinweis dar, daß es sich auch hier überwiegend um sekundäre Infektionen mit Erregern der Proteusgruppe handelt.

Das Ergebnis des gehäuften Auftretens von Proteusinfektionen ist als ein weiterer Beweis für die Richtigkeit der einleitend genannten Mechanismen zur Harnsteinbildung zu sehen. Auch wenn zum heutigen Zeitpunkt noch nicht endgültig sicher ist, ob das Enzym Urease die einzige pathogenetische Ursache einer häufigen Steinentstehung bei Proteusinfektionen darstellt, so ist doch seine besondere Rolle dabei hinreichend bestätigt (Griffith et al., 1973; Rosenstein et al., 1980; 1981)(vgl. auch Pkt. 1.3.3.).
Doch nicht nur die Erreger der Proteusgruppe sind ureasepositiv, auch andere Bakterien, wie beispielsweise Staphylococcus epidermidis, Klebsiella aerogenes, Pseudomonas spec. oder das häufig anzutreffende Bakterium Escherichia coli, besitzen diese Eigenschaft (Nielsen, 1956; Friedlander & Braude, 1974; Borgmann & Nagel, 1980). Bei einer Auswertung von Tab. 9 (Pkt. 3.4.3.2.) fällt auf, daß in wenigstens 78% der Infektionsfälle ureasepositive Keime am Infektionsgeschehen beteiligt waren. Auch dieses Ergebnis unterstützt die vermutete Schlüsselrolle der Urease in der Steingenese. Aber nicht nur die üblicherweise in der medizinischen Bakteriologie diagnostizierten Erreger kommen für die Entstehung von Infektsteinen in Frage. Die Befunde von Goeth und Mitarb. (1976) über die Enzymaktivitäten von Ureaplasma urealyticum, das sie aus dem Harn von Patienten mit rezidivierenden Urethritiden isolierten, wiesen stark aktive Ureasen und Neuraminidasen dieses Keims aus (vgl. Pkt. 1.3.1.). Sie diskutieren diese Ureaplasmen als primäre Infektionskeime und als Wegbereiter für sekundäre aszendierende Infektionen mit anderen harnstoffspaltenden Bakterien (Goeth et al., 1977). Leider findet diese Erregerklasse der Ureaplasmen heute noch nicht die ihr vielleicht zustehende diagnostische Bedeutung.
Ob das von anderen Autoren (Jennis et al., 1970; Moores, 1976) am häufigsten mit der Steinbildung assoziierte Bakterium Proteus mirabilis auch beim eigenen Krankengut die wichtigste Rolle spielt, kann nur unvollständig bestätigt werden, da meist keine differentialdiagnostische Bestim-

mung bis zur Art stattfand und in der Mehrzahl der Fälle nur die Gattung Proteus bestimmt wurde. Auch hier wäre eine eingehendere Erregerdiagnose bis zur stark ureasepositiven Art Proteus mirabilis wünschenswert.

## 4.5. Lokalisationen der Harnsteine

Wie in Tab. 19 dargestellt, geben andere Autoren ähnliche Verteilungen der Harnsteine an. Die eigenen Werte des Gesamtkollektivs sind also unauffällig. Vielleicht kann man

Tab. 19: Steinlokalisationen bei Harnsteinkindern.

| Autoren | Lokalisation | Häufigkeit in % |
|---|---|---|
| Strobel, 1977 | Blase | 6,6 |
| | Ureter | 22,4 |
| | Niere | 71 |
| Borgmann & Nagel, 1980 | Blase | 6,4 |
| | Ureter | 28,7 |
| | Niere | 66,7 |
| | Harnröhre | 1,2 |
| eigenes Krankengut | Blase | 8 |
| | Ureter | 38 |
| | Niere | 65 |

das gehäufte Vorkommen von Blasensteinen bei Proteusinfizierten damit erklären, daß Infektionen der unteren Harnwege häufiger auftreten. Dagegen müssen beim Gesamtkollektiv oft prärenale Ursachen als kausalgenetische Faktoren diskutiert werden, so daß hiermit das stärkere Vorkommen von Steinen in den oberen Harnwegen erklärt werden könnte.

## 4.6. Harnsteinanalysen

Die meisten Steine wurden als Mischsteine analysiert. Die mit der Analyse verbundenen Probleme sind unter Pkt. 3.6. im Ergebnisteil genannt.
Phosphatsteine (77%) waren beim Gesamtkollektiv, gefolgt von Oxalat-, Carbonat- und Uratsteinen am häufigsten vertreten. Nach Burchardt & Reinecke (1976) bedeutet dies, daß in den meisten Fällen ein alkalischer Urin vorgelegen hat und somit ein Infekt mit ureasepositiven Keimen abgelaufen sein muß. Diese Erklärung läßt sich jedoch am eigenen Krankengut nicht bestätigen, da die Phosphatanteile in der Gruppe der Proteusinfizierten nur in ähnlicher Häufigkeit (79%) analysiert wurden. Andere Autoren zählen auch Kalziumcarbonatsteine zu den sog. Infektsteinen (Borgmann & Nagel, 1980). Diese Substanz fand sich bei den Proteusinfizierten häufiger als beim Gesamtkollektiv.
Insgesamt bleibt die Aussagekraft der vorliegenden Steinanalysen jedoch gering und das Problem von Mischsteinen wird deutlich. Deshalb sollten grundsätzlich Analysen der Harnsteine erstellt werden, um daraus mehr Aussagekraft für die Kausalgenese und damit auch die Grundlage für eine bessere Therapie des Steinleidens zu erhalten.

## 4.7. Familienanamnesen

Bei 17 Kindern (12%) lag eine familiäre Disposition zum Steinleiden bzw. zu Nierenerkrankungen vor. Strobel (1977) fand eine solche Neigung in 13,4% der Fälle.
Nur bei zwei Verwandten von Kindern mit Proteusinfektion trat ein Steinleiden auf. Die Vermutung von Glawtschew (1972), die familiäre Häufung der Urolithiasis wäre durch das Prinzip der Hausinfektion zu erklären, kann nicht bestätigt werden. Mit Sicherheit spielen dagegen Faktoren wie Harnabflußstörungen, Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, erbliche Komponenten, renale Fehlfunktionen sowie immunologische Komponenten eine wichtige Rolle.

## 4.8. Therapie

Bei Unger & Thiel (1978) führten Steinleiden bei Kindern in 77,3% und bei Borgmann & Nagel (1980) in 66% zu operativen Eingriffen. Auch beim eigenen Krankengut war die Operation der meist gewählte Weg (87%) zur Steinextraktion, in der Gruppe der Proteusinfizierten lag die Operationshäufigkeit sogar bei nahezu 100%. Vermutlich spiegelt sich in diesem Ergebnis der oft gefundene Zusammenhang zwischen Abflußstörungen des Urogenitaltraktes (vgl. Pkt. 4.4.3.1.) und Infektionshäufigkeit wider und eine urologische Korrekturoperation wurde von vorn herein notwendig.
Die Infektbekämpfung gestaltete sich oft sehr problematisch. Die Wichtigkeit einer antibakteriellen Therapie ist schon vielfach betont worden, da die Operation nicht die Grundkrankheit bzw. den Infekt als Ursache beseitigt.
Die Palette der Antibiotika ist heute so vielfältig, daß eine richtige Anwendung dieser Substanzen bedacht werden sollte. Wichtig ist dabei, speziell die Nierendurchlässigkeit der antibakteriellen Substanzen zu kennen, so daß sich ein ausreichender Parenchym- und Harnspiegel aufbauen kann (Krüger, 1973). Analoge Therapieprobleme könnten daraus entstehen, daß für viele eingesetzte Antibiotika der Harnstein selbst eine nicht diffundierbare Barriere darstellt und sich dadurch ein solcher Infektstein nach dem Absetzen der Chemotherapie wegen seines Gehalts an lebenden Keimen (Bakterienkonglomerate) zum "trojanischen Pferd", also zur Ursache rezidivierender Bakteriurien entwickeln kann.
Bei neun Patienten (6%) konnte kein organerhaltender Eingriff mehr durchgeführt werden, sondern es kam zur Nephrektomie. Andere Autoren gaben mit 5,4% (Aberle, 1968), 7,6% (Zvara et al., 1978) und 6,4% (Borgmann & Nagel, 1980) ähnlich hohe Nephrektomieraten an.
Vier Nephrektomiepatienten hatten einen Harnwegsinfekt mit Proteusbeteiligung. Die pathohistologischen Untersuchungen zeigen die Schwere des Befunds und die Gefahr einer chronischen Harnwegsinfektion für die Niere.

## 4.9. Rezidive

Nach Zvara und Mitarb. (1978) sind Rezidivsteine Konkremente, die nach einer Steinentfernung auf der gleichen Seite entstehen. 15 Kinder des Gesamtkollektivs wurden wegen solcher Steine wiederholt behandelt. Die Rezidivquote lag dabei mit 10% vergleichsweise günstig. Über die Resultate anderer Autoren berichtet Tab. 20.

Tab. 20: Rezidivquoten bei operierten Urolithiasiskindern.

| Autoren | Rezidivquote in % |
|---|---|
| Mincov, 1978 | 12 |
| Zvara et al., 1978 | 11,4 |
| Unger & Thiel, 1978 | 15 |
| Borgmann & Nagel, 1980 | 20,8 |
| eigenes Krankengut | 10 |

Patienten mit einem Proteusinfekt mußten zu 67% wegen eines Rezidivs behandelt werden. Eine besondere Überwachung nach der stationären Behandlung dieser Patientengruppe scheint deshalb angeraten und sollte mit Eltern und dem Hausarzt gründlich abgesprochen werden. Sietzen (1975) weist darauf hin, daß das wiederholte Auftreten eines bestimmten Keimes bei den Urinkontrollen, auch in geringen Keimzahlen, eine behandlungsbedürftige Infektion bedeuten kann.
Der frühzeitigen antibakteriellen Therapie eines Proteusinfektes ist äußerst große Aufmerksamkeit beizumessen, um der erneuten Harnsteinentstehung im urease-alkalisierten Urin vorzubeugen.
Desweiteren sind alle spezifischen Therapieformen genauso wichtig wie auch eine ausreichende bis reichliche Flüssigkeitszufuhr und geeignete Ernährung.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

147 Kinder mit Urolithiasis wurden von 1960 bis 1980 an der Kinderchirurgischen Abteilung im Rahmen der Chirurgischen Klinik und/oder von 1965 bis 1980 an der Kinderklinik der Universität Tübingen behandelt.

Die Patienten waren zwischen einem und 16 Jahren alt mit einem Geschlechterverhältnis von 1,1 : 1 (Jungen : Mädchen). Ein gehäuftes Auftreten der Urolithiasis konnte im 2. Lebensjahr beobachtet werden. Bei einer 24%-igen Beteiligung von Proteusinfektionen des Harntraktes am Gesamtkollektiv waren Jungen : Mädchen in einem Verhältnis von 2,4 : 1 betroffen. Eine bis zu 100%-ige Häufung (Jungen) dieser Proteusinfektionen im 2. Lebensjahr war auffällig. Das Gesamtkollektiv bestand zu 22% aus Ausländerkindern, deren Analysen sich jedoch durchweg unauffällig zeigten.

Als häufigstes Erstsymptom einer Urolithiasis wurde eine Mikro- oder Makrohämaturie genannt. Bei den Proteusinfizierten fielen gehäuft rezidivierende Bakteriurien, Dysurie, übelriechender Urin und allgemeines Unwohlsein auf.

Als prärenale und renale Ursachen in der Pathogenese des Harnsteinleidens wurden verschiedene Erkrankungen diskutiert, die in großer Anzahl als Begleiterkrankungen der Urolithiasispatienten auftraten. 7,5% osteolytische Prozesse durch Immobilisation und 5% metabolische Ursachen wurden gefunden. Zwei Patienten hatten eine Cystinurie und ein Patient einen Phosphatdiabetes.

An postrenalen Ursachen wurden in 29% des Gesamtkollektivs Abflußbehinderungen im Harntrakt nachgewiesen und ihre pathophysiologische Bedeutung diskutiert. Bei 81 Kindern, also 55%, war eine Harnwegsinfektion an der Urolithiasis beteiligt. Insbesondere die Beteiligung von Erregern der Proteusgruppe in signifikanter Häufigkeit (44%) dabei wurde ermittelt und die mögliche Bedeutung dieser ureasepositiven Keime bei der Harnsteingenese diskutiert.

Die Steinlokalisationen der Harnsteine wurden analysiert. Esfanden sich in 8% Blasen-, in 38% Ureter- und in 65% Nierensteine. Eine Häufung von Blasensteinen bei den Proteusinfizierten wurde diskutiert.

In 47% der Fälle lagen Harnsteinanalysen vor, die ausgewertet und in Gegenüberstellung zu den Proteusinfizierten diskutiert wurden. Im Gesamtkollektiv fanden sich in 77% Phosphat-, in 60% Oxalat-, in 29% Carbonat-, in 22% Urat- und in 1% Cystinanteile.

Bei 12% der Urolithiasiskinder fiel eine familiäre Disposition zu Steinleiden und Nierenerkrankungen auf.

87% des Gesamtkollektiv und 97% der Proteusinfizierten wurden operiert, 6% aller operierten Kinder mußten nephrektomiert werden.

Die Rezidivquote lag bei 10%, worin sich mit 67% gehäuft Patienten mit rezidivierender Urolithiasis und Proteusinfektionen fanden.

## 6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Aberle, B.: Die Nierensteinkrankheit beim Kind. Urologe 7: 279 (1968)

Baumann, J.M.: Kristallisationsinhibitoren und Kalziumnephrolithiasis. Therap. Umsch. 37: 363 (1980)

Beachey, E.H.: Receptors and recognition. Ser. B, Vol. 6, In: Bacterial adherence (E.H. Beachey, ed.), p. 17, Chapman & Hall, London & New York (1980)

Beeson, P.B. & D. Rowley: The anticomplementary effect of kidney tissue - its association with ammonia production. J. Exp. Med. 110: 685 (1959)

Bengtson, I.A.: Proteus group of organisms with special reference to agglutination and fermentation, reactions and classification. J. Infect. Dis. 24: 428 (1919)

Borgmann, V. & R. Nagel: Analyse von 171 Fällen von Urolithiasis im Kindesalter. Z. Kinderchir. 29: 48 (1980)

Braude, A.I. & J. Siemienski: Role of bacterial urease in experimental pyelonephritis. J. Bact. 80: 171 (1960)

Briedigkeit, W. & H. Wilke: Klinischer Beitrag zur Frage der enteralen Proteusinfektionen bei Säuglingen. Kinderärztl. Prax. 31: 395 (1962)

Brinton, C.C.: In: The specificity of cell surfaces (B.D. Davis, L. Warren, eds.), p. 37, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J. (1967)

Brühl, P. & H.P. Bastian: Nephrolithiasis und Harnwegsinfektion. Therapiewoche 26: 5941 (1976)

Brunton, W.A.T. & D. Heggie: A study of urinary tract infection in general practice. J. Infect. 1: 183 (1979)

Burchardt, P. & F. Reinecke: Grundlagen einer gezielten Harnsteinprophylaxe. Dtsch. Med. Wschr. 101: 1326 (1976)

Carter, M. & N.J. Ehrenkranz: Immunologic studies in urinary tract infections. J. Lab. Clin. Med. 67: 13 (1966)

Corriere, J.N.; J.M. McClure, G.J. Harris & L. Lipschütz: The effects of bacterial motility and increased intravesical pressure on particle dynamics in the lower urinary tract. Invest. Urol. 6: 73 (1968)

Denis, R.; F. DeMeuter, H. Vanachter & J.P. Butzler: Localization of urinary tract infection in children: value of the antibody-coated bacteria technique and of the serum antibody response. J. Infect. 1: 67 (1979)

Didier, G. & A. Malagies: Abscess of the cerebellum of otitis origin by Proteus. J. Sci. Med. 81: 563 (1963)

Dierauf, L.A.; A.C. Gowdey & S.G. Mulholland: Bacterial invasion of the urinary tract by way of the vaginal route in the rat. Surg. Gynec. Obst. 138: 62 (1974)

Edwards, P.R. & W.H. Ewing: Identification of Enterobacteriaceae. Burgess Publ. Co., Minneapolis (1957)

Elliot, J.S.; W.L. Quaide, R.F. Sharp & L. Lewis: Mineralogical studies of urine: the relationship of apatite, brushite, and struvite to urinary pH. J. Urol. 80: 269 (1958)

Frang, D.; F. Götz, A. Verebélyi & Z. Nagy: Erste Stufen der Keimbildung bei Harnsteinen. In: V. Jenaer Harnsteinsymposium. Wissenschaftliche Beiträge der Friedrich-Schiller-Universität Jena (F. Bolck, ed.) vom 16./17. Sept. 1977 in Jena, Jena (1978)

Friedlander, A.M. & A.I. Braude: Production of bladder stones by human T-mycoplasmas. Nature 247: 67 (1974)

Glawtschew, P.: Neue Aspekte in der Aetiopathogenese der Urolithiasis. Med. Welt 1972: 1703 (1972)

Goeth, H.: Harnwegsinfektionen und Urolithiasis. Einige Beobachtungen im Tierexperiment. Zbl. Bakt. Hyg., I Abt. Ref. 240: 380 (1974)

Goeth, H.; K.R. Appel & K. Höxer: Einige experimentelle Untersuchungen über die Pathogenität von Ureaplasma urealyticum unter besonderer Berücksichtigung der Urolithiasis. unveröffentlicht (pers. Mitteilung) (1976)

Goeth, H.; K.R. Appel & K. Höxer: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese von Harnwegsinfektionen und Urolithiasis. Vortrag anläßlich der 36. Tagung der DGHM vom 26./28. Sept. 1977 in Lübeck-Travemünde (1977)

Götz, F.; Zs. Kelemen & L. Váry: Verteilung von Bakterienstämmen bei Steinkranken. Zschr. Urol. 64: 411 (1971)

Griffith, D.P. & D.M. Musher: Prevention of infected urinary stones by urease inhibition. Invest. Urol. 11: 228 (1973)

Griffith, D.P.; D.M. Musher & J.W. Campbell: Inhibition of bacterial urease. Invest. Urol. 11: 234 (1973)

Griffith, D.P.; D.M. Musher & C. Itin: Urease: the primary cause of infection induced urinary stones. Invest. Urol. 13: 346 (1976)

Griffith, D.P.: Struvite stones. Kidney International 13: 372 (1978)

Grüneberg, R.N.: Relationship of infecting urinary organism to the faecal flora in patients with symptomatic urinary infection. Lancet i: 766 (1969)

Haenel, H. & B. Dawidowski: Mikroökologische Untersuchungen zum Vorkommen von Proteus bei Erwachsenen. Zbl. Bakt. I, Abt. Orig. 182: 183 (1961)

Hallson, P.C. & G.A. Rose: Uromucoids and urinary stone formation. Lancet i: 1000 (1979)

Hand, W.L.; J.W. Smith, Th.E. Miller, J.A. Barnett & J.P. Sanford: Immunoglobulin synthesis in lower urinary tract infection. J. Lab. Clin. Med. 75: 19 (1970)

Hanson, R.J.; N. Karabatos & R.D. Herrold: Species of the genus Proteus and some urological implications. J. Urol. (Baltimore) 79: 1016 (1958)

Hauser, H.: Über das Vorkommen von Mikroorganismen im lebenden Gewebe des normalen tierischen Organismus. S.-B. phys. med. Soz. Erlangen 16: 76 (1885)

Hynes, J.: Isolation of intestinal pathogens by selective method. J. Path. Bact. 54: 193 (1941)

Jawetz, E.; J.L. Melnick & E.A. Adelberg: Medizinische Mikrobiologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1973)

Jennis, F.; J.N. Lavon, F.C. Neale & S. Posen: Staghorn calculi of the kidney: clinical, bacteriological and biochemical features. Brit. J. Urol. 42: 511 (1970)

Kanareikina, S.K.; E.N. Levina, V.A. Polferov, L.V. Feklisova & V.A. Novokshonova: Conditionally-pathogenic microflora of the family Enterobacteriaceae in normal infants and in those with acute intestinal infections of unknown etiology. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 0: 82 (1981)

Karpushin, V.P.; A.P. Golubev & A.I. Freidenzon: Treatment of pregnant women with pyelonephritis. Vopr. Okhr. Materin. Det. 25: 66 (1980)

Kaufmann, F.: Enterobacteriaceae. 2. Aufl., Munksgaard, Kopenhagen (1954)

Keyser, L.D.: Studies in urinary calculosis. J. Urol. 54: 194 (1945)

Knothe, H.: Chemotherapie aktuell: Proteus-wirksame Antibiotika (Proteus mirabilis). Umweltmedizin 5: 82 (1982)

Krueger, H.H.: Probleme bei der Diagnostik und Behandlung von akuten und chronischen Nieren- und Harnwegsinfekten. Therapiewoche 23: 109 (1973)

Lányi, B.: Serological typing of proteus strains from infantile enteritis and other sources. Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 4: 417 (1956)

Linzenmeier, G.; D. Kuwert & D. Hantschke: Bakterien-Viren-Pilze. Eine nomenklatorische und nosologische Übersicht. 1. Aufl., Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien (1973)

Maar, K.: Aktuelle Aspekte der Urolithiasis. Therapiewoche 26: 2258 (1976)

MacLaren, D.M.: The significance of urease in Proteus pyelonephritis: a bacteriological study. J. Pathol. & Bact. 96: 45 (1968)

Martinek, J.B.: Zur Bedeutung der Sulfonamide in der Behandlung von Harnwegsinfekten. Erfahrungen mit Harnosol. Ther. Gegenwart 110: 1817 (1971)

Martinez-Pineiro, J.A.; E.G. DeIriarte & A.H. Armero: The problem of recurrences of infection after surgical removal of staghorn calculi. Eur. Urol. 8: 94 (1982)

Miller, G.H.; C.W. Vermeulen & J.D. Moore: Calcium oxalat solubility in urine: experimental urolithiasis. J. Urol. (Baltimore) 79: 607 (1958)

Miller, Th.E. & J.D.K. North: Host response in urinary tract infections. Kidney Int. 5: 179 (1974)

Mincov, N.: Zur Frage der Ätiopathogenese der Urolithiasis im Kindesalter. In: V. Jenaer Harnsteinsymposium. Wissenschaftl. Beiträge der Friedrich-Schiller-Universität Jena (F. Bolck, ed.), p. 148, vom 16./17. Sept. 1977 in Jena (1978)

Moores, W.K.: The surgical significance of the Proteus stone. Brit. J. Urol. 48: 399 (1976)

Moorhouse, E.C. & W. Farrell: Effect of co-trimoxazole on faecal enterobacteria: no emergence of resistant strains. J. Med. Microbiol. 6: 249 (1973)

Moser, L.: Über bakterielle Lebensmittelvergiftungen. Dtsch. Med. Wschr. 78: 1762 (1953)

Murphy, G.P. & D.F. McDonald: Proteus, Pseudomonas and Achromobacter septicaemia as complications of chronic infection in anatomically predisposed urinary tracts. J. Urol. (Baltimore) 85: 627 (1961)

Neter, E.: Paracolon and Proteus bacilli in feces of healthy infants. J. Pediat. 26: 390 (1945)

Nielsen, I.M.: Urolithiasis in mink: pathology, bacteriology and experimental production. J. Urol. 75: 602 (1956)

Omland, T.: Nosocomial urinary tract infections caused by P. rettgeri. Acta Path. Microb. Scand. 48: 221 (1960)

Otto-Unger, G.: Pädiatrische Aspekte zum Harnsteinleiden des Kindes. In: V. Jenaer Harnsteinsymposium. Wissenschaftl. Beiträge der Friedrich-Schiller-Universität Jena (F. Bolck, ed.), p. 129, vom 16./17. Sept. 1977 in Jena (1978)

Pead, L. & R. Maskell: Urinary tract infection in adult men. J. Infect. 3: 71 (1981)

Pulverer, G.; C. Gho & C. Spieckermann: Etiology of pyogenic and urinary tract infections in the region of cologne. In: Bacterial infections (M. Finland, W. Marget, K. Bartmann, eds.), p. 31, Bayer Symposium III, Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1971)

Report of Enterobact. Subcomm.: Int. Bull. Bact. Nomencl. 8: 25 (1958)

Rosenstein, I.; J.M.T. Hamilton-Miller & W. Brumfitt: Infection stones and the role of bacterial urease. J. Infect. 2: 211 (1980)

Rosenstein, I.J.; J.M. Hamilton-Miller & W. Brumfitt: Role of urease in the formation of infection stones: Comparision of ureases from different sources. Infect. & Immun. 32: 32 (1981)

Rustigian, R. & C.A. Stuart: Taxonomic relationships in genus Proteus. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 53: 241 (1943)

Salveson, A. & T. Bergan: Enterobacteria differentiated by gas-liquid chromatography of metabolites. Zbl. Bakt. Mikrob. Hyg. I, Abt. Orig. A Med. Mikrob. Inf. Paras. 250: 104 (1981)

Schöne, D.; G. Hauschild & S. Wässer: Hypercalciurie unter PAS-Calcium-Medikation als pathogenetischer Faktor der Urolithiasis. Dtsch. Med. Wschr. 94: 1491 (1969)

Scholten, H.G. & N.J. Bakker: 60 children with urolithiasis. Proteus infections of the urinary tract as frequent cause of urolithiasis in infants and young children. Ned. T. Geneesk. 111: 678 (1967)

Sietzen, W.: Podiumsdiskussion: "Harnwegsinfektion bei Kindern". Mschr. Kinderheilk. 123: 519 (1975)

Silverblatt, F.J.: Host-parasite interaction in the rat renal pelvis. A possible role for pili in the pathogenesis of pyelonephritis. J. Exp. Med. 140: 1696 (1974)

Silverblatt, F.J. & I. Ofek: Influence of pili on the virulence of Proteus mirabilis in experimental hematogenous pyelonephritis. J. Infect. Dis. 138: 664 (1978)

Stenzel, W.: Proteus inconstans O 13 H 30 als Enteritiserreger bei Kleinkindern. Zbl. Bakt., I Abt. 182: 178 (1961)

Story, P.: Proteus infections in hospital. J. Path. Bact. 68: 55 (1954)

Strobel, A.: Nephrolithiasis im Kindesalter. Dissertation, Universität Tübingen (1977)

Suie, T.; M.M. Blatt, W.H. Havener, S.A. Sroufe & P. Balstad: Bacterial corneal ulcers with special reference to those caused by P. vulgaris. Amer. J. Ophthal. 48: 775 (1959)

Tomaschoff, E.: Die Ökologie und Bedeutung der Proteusgruppe. Klin. Wschr. 47: 837 (1969)

Tomasoffová, A.: Beitrag zur Taxonomie und Ökologie der Proteus-Providencia Gruppe. Acta Univ. Carol. Med. (Praha) 7: 477 (1959)

Unger, G. & C. Thiel: Die Urolithiasis im Kindesalter. In: V. Jenaer Harnsteinsymposium. Wissenschaftl. Beiträge der Friedrich-Schiller-Universität Jena (F. Bolck, ed.), p. 232, vom 16./17. Sept. 1977 in Jena (1978)

Vermeulen, C.W. & R. Goetz: Experimental urolithiasis. IX: Influence of infection on stone growth in rats. J. Urol. 72: 761 (1954)

Vortel, V.: Proteus encephalitis bei neugeborenen Kindern. Virchows Arch. Path. Anat. 333: 255 (1960)

Wickham, J.: Matrix and the infective renal calculus. Brit. J. Urol. 47: 727 (1976)

Will, E.J.: The management of renal stone disease. J. of the Royal College of Physicians (London) 13: 66 (1979)

Zvara, V.; V. Revusova, U. Hornak, L. Landsmannova & J. Payer: Die epidemiologische und klinische Bedeutung der Urolithiasis bei Kindern. In: V. Jenaer Harnsteinsymposium. Wissenschaftl. Beiträge der Friedrich-Schiller-Universität Jena (F. Bolck, ed.), p. 160, vom 16./17. Sept. 1977 in Jena (1978)

Herrn Professor Dr. med. A. Flach danke ich für die Überlassung des Themas zu dieser Dissertation und für seine wertvolle fachliche Beratung bei der Ausführung der Arbeit.

# L E B E N S L A U F

Am 22. April 1954 wurde ich als Tochter von Walter und Margarete Thiel in Görlitz geboren. Von 1960 bis 1968 besuchte ich die Grundschule (15. Oberschule in Görlitz) und von 1968 bis 1972 das Gymnasium (Erweiterte Oberschule "Frédéric Joliot-Curie" in Görlitz). 1972 legte ich die Prüfungen zum Abitur erfolgreich ab. Am 1. Sept. 1972 begann ich an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena mit dem Studium der Humanmedizin, das ich 1978 mit dem Diplom abschloß. Das Zeugnis über den Hochschulabschluß wurde am 5. Juli 1978 erteilt. Danach arbeitete ich seit dem 1. Sept. 1978 als Assistenzärztin in der Anästhesieabteilung des Bezirkskrankenhauses in Görlitz. Am 27. Okt. 1978 verließ ich illegal die "DDR".

Nach meiner Heirat 1978 und nach der Geburt meiner Tochter 1979 in Tübingen begann ich eine halbjährige Praktikantenzeit in der Anästhesieabteilung der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik in Tübingen. Vom 1. Jan. 1981 bis zum 31. Dez. 1982 arbeitete ich als Assistenzärztin in der Zentralen Anästhesieabteilung des Kreiskrankenhauses Biberach an der Riß. Seit dem Sommer 1983 wohne ich in Wuppertal und setze meine Facharztausbildung seit dem 7. Okt. 1983 an der Anästhesieabteilung des Klinikums Niederberg in Velbert fort.